

## II.

Comparison of the dual X-ray absorptiometry (DEXA)  
With the quantitative ultrasound (QUS)  
At the Os calcaneus with special consideration  
Of drugs, laboratory parameters and fractures

Vergleich der dualen Röntgenabsorptiometrie (DEXA)  
mit dem quantitativen Ultraschall (QUS)  
am Os calcaneus mit spezieller Betrachtung anhand von  
Medikamenten, Laborparametern und Frakturen

Inauguraldissertation  
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Fago, Dorothea Cornelia, geb. Pinkowski  
Aus Lich

Gießen 2009

Aus dem Zentrum für Innere Medizin,  
Medizinische Klinik III und Poliklinik,  
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel,  
des Universitätsklinikum Gießen/Marburg  
Standort Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Stracke
2. Gutachter: PD. Dr. L. D. Berthold

Tag der Disputation: 15.01.2010

Alles sollte so einfach wie  
möglich gemacht werden,  
aber nicht einfacher.  
*Albert Einstein*

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	<b>I</b>
Abbildungsverzeichnis	<b>III</b>
Tabellenverzeichnis	<b>IV</b>
Abkürzungen und Symbole	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Krankheitsbild und Therapie</b>	<b>3</b>
2.1 Osteoporose	<b>3</b>
2.2 Risikofaktoren der Osteoporose	<b>5</b>
2.3 Klassifikation der Osteoporose	<b>7</b>
2.4 Diagnostik der Osteoporose	<b>8</b>
2.4.1 Knochendichtebestimmung	<b>8</b>
DEXA	<b>8</b>
QUS	<b>10</b>
QCT	<b>11</b>
2.4.2 Laborparameter	<b>11</b>
Calcium	<b>12</b>
Vitamin D3	<b>13</b>
Parathormon	<b>14</b>
Osteocalcin	<b>14</b>
Crosslinks	<b>15</b>
2.5 Prävention der Osteoporose	<b>15</b>
2.6 Therapie der Osteoporose	<b>16</b>
<b>3 Der Knochen</b>	<b>17</b>
3.1 Knochenzellen	<b>19</b>
3.2 Knochenumbauphasen	<b>20</b>
<b>4 Fragestellung</b>	<b>23</b>
<b>5 Methoden</b>	<b>25</b>
5.1 Studiendesign	<b>25</b>
5.2 Einschlusskriterien	<b>26</b>
5.3 Ausschlusskriterien	<b>26</b>
5.4 Statistische Methoden	<b>27</b>
5.5 Material	<b>28</b>
<b>6 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
6.1 Teilnehmerdaten und deskriptive Daten	<b>31</b>
6.2 Vergleich der reinen Messwerte zwischen DEXA und QUS	<b>34</b>
6.3 Qualitative Analyse der Messwerte zwischen DEXA und QUS	<b>36</b>
6.4 Zusammenhang von Vitamin D3 und Knochendichte	<b>39</b>
6.5 Zusammenhang von Parathormon und Knochendichte	<b>41</b>
6.6 Zusammenhang von Osteocalcin und Knochendichte	<b>43</b>
6.7 Zusammenhang von Crosslinks und Knochendichte	<b>45</b>
6.8 Zusammenhang von Osteoporosemedikation und Knochendichte	<b>46</b>

	6.9	Vergleich der Knochendichte im DEXA und QUS zum QCT	48
	6.10	Knochendichte und QUS-Messergebnisse bei Patienten/-innen mit Frakturen	49
<b>7</b>		<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>8</b>		<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>9</b>		<b>Summary</b>	<b>65</b>
<b>10</b>		<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>11</b>		<b>Anhang</b>	<b>77</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Architektonischer Aufbau des Knochens
Abbildung 2.2	Risikofaktoren für den Verlust der Knochenmasse in Abhängigkeit vom Lebensalter
Abbildung 2.3	Wirkung von Glukokortikoiden in Bezug auf die Osteoporose auf den Körper.
Abbildung 2.4	Aufbau eines Lamellenknochens
Abbildung 2.5	Aufbau eines Röhrenknochens
Abbildung 2.6	Phasen des Knochenumbaus
Abbildung 2.7	Regulation der Calciumhomöostase
Abbildung 6.1a	Streudiagramm von Ultraschallmessung und DEXA-Messung an der frontalen Wirbelsäule
Abbildung 6.1b	Streudiagramm von Ultraschallmessung und DEXA-Messung an der seitlichen Wirbelsäule
Abbildung 6.2	Streudiagramm: Knochendichte der seitlichen LWS sowie der Differenz von Knochendichte der seitlichen LWS und Ultraschall.
Abbildung 6.3	Streudiagramm von Laborwert „Crosslinks“ und Knochendichte in der Ultraschallmessung
Abbildung 6.4	Streudiagramm von Knochendichtewerten gemessen im QCT und an der frontalen LWS

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1	Osteodensitometrische Stadieneinteilung der Osteoporose (The WHO Study Group 1994)
Tabelle 6.1	Übersicht über Patientenkollektiv
Tabelle 6.2	Übersicht über die Knochendichtewerte von QUS, DEXA und QCT
Tabelle 6.3	Übersicht über die T-Scores von QUS, DEXA und QCT
Tabelle 6.4	Korrelationen der einzelnen Knochendichtemesswerte untereinander
Tabelle 6.5	Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung an der frontalen LWS (LWSAP Q)
Tabelle 6.6	Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung an der seitlichen LWS (LWSS Q)
Tabelle 6.7	Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung am Schenkelhals (NECK Q)
Tabelle 6.8	Gammakoeffizient der verschiedenen qualitativen Werte der Knochendichtemessungen
Tabelle 6.9	Kreuztabelle zwischen DEXA Messung der seitlichen LWS und Vitamin D3 (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.10	Kreuztabelle zwischen Ultraschallmessung und Vitamin D3 (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.11	Kreuztabelle zwischen der qualitativen DEXA Messung der seitlichen LWS und PTH (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.12	Kreuztabelle zwischen der qualitativen Ultraschall-Messung und PTH (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.13	Kreuztabelle zwischen der qualitativen DEXA-Messung der seitlichen LWS und Osteocalcin (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.14	Kreuztabelle zwischen der qualitativen Ultraschall-Messung und Osteocalcin (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test
Tabelle 6.15	Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test zwischen therapeutisch genutzter Medikamente (gegen Osteoporose) und Knochendichtemessung im DEXA (LWS 2-4 seitlich)

Tabelle 6.16	Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test zwischen therapeutisch genutzter Medikamente gegen Osteoporose und Knochendichtemessung im QUS (Calcaneus)
Tabelle 6.17	Korrelation nach Pearson der Knochendichtemessverfahren DEXA (LWS ap, s, und NECK) und QUS (Calcaneus) mit dem Knochendichtemessverfahren QCT
Tabelle 6.18	Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte mit Hilfe verschiedener Messverfahren von Patienten mit und ohne Fraktur



## Abbkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	alkalische Phosphatase
ap	anterior-posterior
BMD	Bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BMU	bone multicellular units
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BSU	Bone Structural Unit
BUA	Breitbandultraschallabschwächung
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikmeter
Cortis	Glukokortikoide
d	Tag
dB	Dezibel
d.h.	das heißt
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband Osteologie
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Zwei-Energien-Röntgen Absorptiometrie)
DPD	Desoxypyridinolin
ESC	Escape
et al.	et alii
etc.	et cetera
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
HPT	Hyperparathyreoidismus
HRT	Hormon-Replacement-Therapy (Hormon-Ersatz-Therapie)
HWS	Halswirbelsäule
IE	Internationale Einheiten
i. U.	Im Urin
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min.	Minuten

ml	Milliliter
mmol	Millimol
mrem	milli roentgen equivalent man
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
N	Anzahl
Neck	femoral neck - Schenkelhals
ng	Nanogramm
NOF	National Osteoporosis Foundation
nmol	Nanomol
O	Sauerstoff
OH	Hydroxy
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Phosphat
Pat	Patienten/Patientinnen
PcP	Pneumocystispneumonie
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
Q	Qualitativ
QCT	Quantitative Computertomographie
QUI	Quantitative Ultrasound Index
QUS	quantitative Ultrasonometrie
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
r <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
ROI	region of interest
SERM	Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren
SD	Standardabweichung
sek	Sekunde
SH	Schenkelhals
s.o.	siehe oben
sog.	Sogenannt
SOS	Ultraschallleitungsgeschwindigkeit
Tab.	Tabelle
TherMed	Therapeutische Medikation
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
TSH	tyreoideastimulierendes Hormon
T-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlich maximalen Knochendichte gemessen im Alter von 30 Jahren
U	Unit
u.a.	unter anderem
UBPI	Ultraschall-Knochen-Profil-Index
Ultra	Ultraschall
Vit	Vitamin
vs	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlichen Knochendichte einer gleichalten Population
z.Z	zur Zeit

$\alpha$	alpha
$\beta$	beta
$\gamma$	gamma
$\mu\text{A}$	Mikroampère
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{m}$	Mikrometer
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25-Dihydroxy-Vitamin D <sub>3</sub> (Calcitriol)
25 (OH)D <sub>3</sub>	25-Hydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>
<	kleiner
>	größer

## 1 Einleitung

Kommentar [DP1]:

Die Osteoporose zählt heute zu den häufigsten Erkrankungen postmenopausaler Frauen und ist in der Bundesrepublik Deutschland eine der bedeutendsten Volkskrankheiten mit enormen sozioökonomischen Folgen (Pfeilschifter *et al.* 2003).

Sie zählt mit ca. 5-6 Millionen Erkrankten in Deutschland, das entspricht ca. 10%, zu einer bedeutendsten Krankheiten der westlichen Industrienationen. Mit der zunehmenden Verschiebung der Alterspyramide in den Industrienationen nimmt ihre epidemiologische und sozioökologische Bedeutung ständig zu. Die sozioökologischen Folgen der Osteoporose sind enorm. Nach konservativen Schätzungen liegen die jährlichen direkten und indirekten Kosten der Osteoporosebehandlung bei circa 2,5 bis 3 Milliarden Euro (Pfeilschifter *et al.* 2003).

Sie ist jedoch eine Erkrankung, die trotz ihrer Häufigkeit und der Vielzahl der Komplikationen, die mit ihr einhergehen, immer wieder unterschätzt wird.

In der Frühphase ist eine Osteoporose für den Patienten meist symptomlos. Im weiteren Verlauf macht sie sich oft erst in Form von schweren Komplikationen wie Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfrakturen bemerkbar. Für viele Patienten bedeutet dies eine anhaltende Invalidität mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Auch werden dadurch letztendlich immense Kosten für Pflege oder stationäre Therapie verursacht.

Osteoporotische Knochenbrüche bedingen eine signifikante Morbidität und Mortalität. Wirbel- und Hüftfrakturen können verheerende Folgen haben, neben starker Schmerzen kommt es bei etwa einem Drittel aller Patienten zu funktionellen Störungen und etwa 50% müssen mit einer langfristigen Behinderung rechnen und sind auf dauernde Fremdhilfe bis hin zur Vollverpflegung angewiesen (Consensus Development Conference 1993; Cooper *et al.* 1992).

Obwohl in den letzten Jahren konkrete, standardisierte und evidenz-basierte Leitlinien sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie entwickelt und veröffentlicht wurden, werden diese im klinischen Alltag häufig nicht ausreichend umgesetzt. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Sowohl Unkenntnis der Leitlinien wie auch eine Fehleinschätzung der Erkrankung zum Teil verstärkt durch Medienberichte, in denen die Osteoporose unberechtigterweise als Modekrankheit abgetan wird, sind hier zu nennen.

Inzwischen existiert eine ausreichende Anzahl an validierten Studien, die sich mit der Erkrankung der postmenopausalen Osteoporose, deren Diagnostik und Therapie beschäftigen. Diese Studien stellen letztendlich die Grundlage für die von der deutschen Gesellschaft für Osteologie herausgegebenen Leitlinien dar.

Mit einer zentralen Fragestellung aus dem Bereich Diagnostik der Osteoporose beschäftigt sich diese Arbeit. In den letzten Jahren hat die quantitative Ultraschallmessung (QUS), die hauptsächlich am Os calcaneum durchgeführt wird, zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Ein Vorteil dieser Messmethode ist die fehlende Strahlenbelastung, einhergehend mit einer einfachen Durchführbarkeit und zudem relativ niedrigen Kosten. Goldstandard hingegen sind immer noch die Dual-X-ray Absorptiometry (DEXA) und quantitative Computertomographie (QCT). Es stellt sich als wichtigste Frage, in wie weit man den Ultraschall zur *Diagnosestellung* hinzunehmen kann, bzw. die bereits etablierten Messmethoden zu ersetzen, denn bei der Diagnose einer Osteoporose steht das sichere Diagnostizieren einer verminderten Knochendichte im Vordergrund, um die einhergehenden Risiken - Frakturen, Schmerzen, Immobilität und verschlechtertes Lebensgefühl - zu vermindern.

Die Untersuchung erfolgte an insgesamt 220 ambulanten Osteoporose-Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Giessen-Marburg GmbH (Standort Giessen).

Es erfolgte eine Knochendichte Messung per DEXA sowie mittel QUS. Zeitgleich wurde von den Patienten ein Fragebogen zu Lebensstil, Medikamenten und Vorerkrankungen ausgefüllt. Die vorliegende Arbeit sollte klären, inwieweit sich DEXA und QUS, zwei unterschiedliche Messmethoden, mit einander vergleichen lassen. Des Weiteren sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob eine vorausgegangene Fraktur mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht und somit weitere Frakturen mittels QUS prospektiv vorhergesagt werden können.

## 2 Krankheitsbild und Therapie

### 2.1 Osteoporose

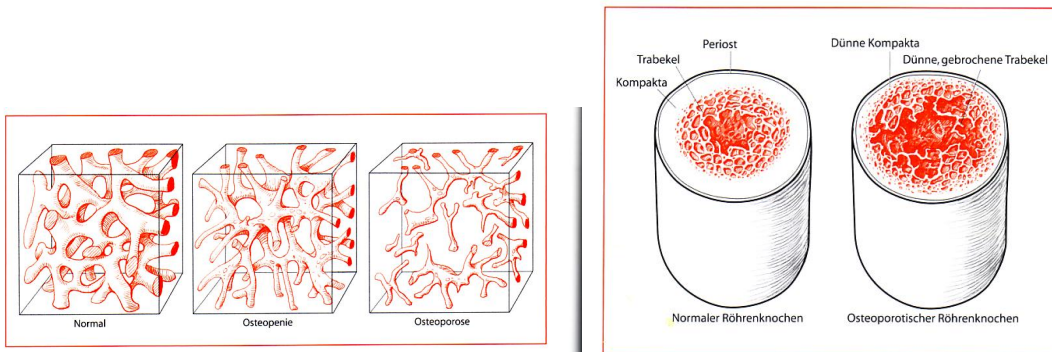
Osteoporose ist eine Erkrankung, die aus mehreren verschiedenen Krankheitsentitäten besteht. So wird gemeinhin unter Osteoporose sowohl der postmenopausale Knochenabbau mit nachfolgender Wirbelkörperfraktur als auch der altersphysiologische Knochenmassenverlust mit häufigem Vorkommen der Schenkelhalsfraktur verstanden (Seibel, Stracke 1997).

Es gibt viele Definitionen der Osteoporose:

Fuller Albright definierte Osteoporose als „zu wenig normaler Knochen“ (Albright 1948).

Laut Hesch *et al.* ist Osteoporose ein mit Frakturen einhergehender Verlust bzw. eine Verminderung der Knochenmasse, -struktur und -funktion (Hesch *et al.* 1988).

Osteoporose ist eine Erkrankung, die mit niedriger Knochenmasse, mit erhöhter Knochenbrüchigkeit und mikroarchitektonischer Minderung des Knochengewebes und mit nachfolgend erhöhtem Frakturrisiko einhergeht (Consensus Development Conference 1993).



**Abbildung 2.1** Architektonischer Aufbau des Knochens (Bartl 2004)

Die WHO definiert Osteoporose so:

Osteoporose ist „eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist“ (Consensus Development Conference 1996).

Für die Osteoporose sind besonders Knochen mit einem hohen Anteil von Spongiosa anfällig. Das sind vor allem Wirbelkörper, proximaler Oberschenkelknochen, Rippen, distaler Radius und Fersenbein. Zuerst werden die horizontalen Knochenbälkchen in der Mitte der Knochen

abgebaut. Die vertikalen „Säulen“, die besonders für die Belastbarkeit verantwortlich sind, bleiben länger erhalten und werden im Röntgenbild als vertikale Streifen abgebildet (Bartl 2004).

Die Frakturinzidenz steigt exponentiell mit dem Alter. Obwohl die Prävalenz bei Frauen und Männern gleich ist, treten die weitaus häufigsten osteoporotischen Frakturen bei Frauen auf. Dies liegt zum einen an dem niedrigeren „Peak bone mass“ (höchster Wert für die Knochenmasse eines Menschen, wird im jungen Erwachsenenalter erreicht) von Frauen, zum anderen an dem postmenopausalen Knochenmasseverlust (Seibel, Stracke 1997).

In einer Reihe von Untersuchungen an großen Kollektiven hat sich gezeigt, dass bei einem Vorliegen einer osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur ein um 20% erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zweitfraktur innerhalb von nur einem Jahr besteht (Cooper *et al.* 2000; Lindsay *et al.* 2000).

Eine erniedrigte Knochenmasse erwies sich als wichtigster und unabhängiger prognostischer Faktor für das Frakturrisiko. Je niedriger die Knochenmasse, desto schwächer der Knochen und desto leichter bricht er. Deshalb wurde die Osteoporose der postmenopausalen Frau von der WHO pragmatisch nach der Knochendichte definiert und beruht auf dem Vergleich der Messdaten der Patientin mit der maximalen Knochendichte junger Erwachsener (20-35 Jahre) gleichen Geschlechts (WHO Study Group 1994).

Stadium	T-Wert*
Normal	Höher als –1 SD
Osteopenie	-1 bis –2,5 SD
Osteoporose	Niedriger als – 2,5 SD (ohne Frakturen)
Manifeste Osteoporose	Niedriger als –2,5 SD (mit Frakturen)

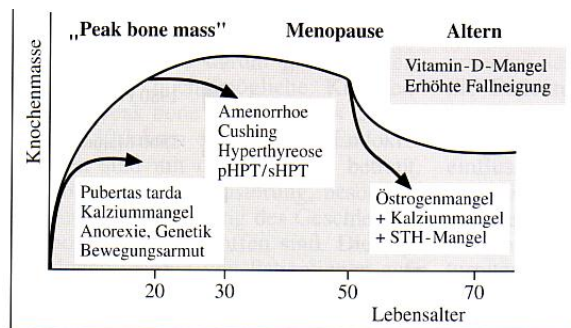
**Tabelle 2.1** Osteodensitometrische Stadieneinteilung der Osteoporose (WHO Study Group 1994) \* T-Werte gelten für DEXA gemessen am Schenkelhals

Die Definition hat jedoch ihre klinische Limitation. Aufgrund der altersphysiologischen Abnahme der Knochendichte würde hierbei ein überaus hoher Anteil der über 70 jährigen Frauen per Definitionem osteoporotisch (Faulkner *et al.* 1999). Zusätzlich ist dies eine lediglich auf die Knochendichte beschränkte Einteilung einer multifaktoriellen Erkrankung,

welche vollkommen unabhängig von anamnestischen Risikofaktoren und klinischen Gesichtspunkten ist (Cummings *et al.* 1995). Patienten mit typischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, welche häufig Knochendichtewerte höher als  $-2,5$  SD (DEXA am Schenkelhals) aufweisen, werden von dieser Kategorisierung nicht erfasst. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit zur klinischen Stadieneinteilung der Osteoporose (Miller 2000; Hadji *et al.* 2001; Wüster *et al.* 1998)

## 2.2 Risikofaktoren der Osteoporose:

Viele verschiedene Faktoren sind für die Entstehung der Osteoporose von Frauen verantwortlich. Die bedeutendsten Risikofaktoren der Osteoporose sind in Abbildung 2.2 dargestellt.



**Abbildung 2.2** Risikofaktoren für den Verlust der Knochenmasse in Abhängigkeit vom Lebensalter (Dörner 2003)

Das Knochengewebe unterliegt einem lebenslangen kontinuierlichen Auf- und Abbau. Bei diesem als Bone remodelling beschriebenen Vorgang kommt es zu einer jährlichen Erneuerung von ca. 4-10% der gesamten Knochenmasse des Körpers. Die maximale Knochenmasse (Peak bone mass) wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht. Im Laufe der Zeit kommt es zu einem oben gezeigten, individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten und verstärkten Knochenmasseverlust, welcher in den ersten 10-15 Jahren nach der Menopause besonders stark ausgeprägt ist. Ein Mineralsalzverlust von 0,5-1% pro Jahr nach der Menopause wird bei ca. 2/3 aller Frauen als physiologisch angesehen. Bei ca. einem Drittel aller Frauen kommt es jedoch zu einem erheblich größeren, diskontinuierlichen



Knochenmasseverlust von bis zu 5% in Einzelfällen sogar bis 10% pro Jahr. (Zerahn *et al.* 1998).

Östrogenabfall mit Beginn der Menopause und daraus folgendem Östrogenmangel führt zu einer Phase des erhöhten Knochenumbaus (high turn-over) mit Überwiegen der Knochenresorption. Daraus resultiert ein vermehrter Calciumausstrom aus dem Knochen in das Blut mit sukzessiver Verminderung der endogenen Parathormonsekretion. Dadurch kommt es zu einer verminderten Bildung von 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol mit nachfolgender verminderter Calciumabsorption im Dünndarm. Bei einer etablierten Osteoporose kann mit einer Östrogentherapie die Knochenmasse erhöht werden (Lindsay *et al.* 1990).

Im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus kommt es zu einem verstärkten Knochenumbau.

Calciummangel ist als möglicher Risikofaktor für die Osteoporose diskutiert worden. Mehrere Studien haben eine signifikante Beziehung zwischen der Calciumaufnahme und der Knochenmasse gezeigt.

Eine verminderte enterale Vitamin D3-Zufuhr spielt möglicherweise eine wichtige Rolle beim Knochenmasseverlust.

Physikalische Aktivität ist wichtig für eine ausreichende Peak bone mass.

Bewegungsmangel führt zu Knochenverlust. Auf der anderen Seite führt übermäßige sportliche Aktivität zu einem extrem niedrigen Anteil an Körperfettgewebe und damit zu einem Abfall des Östrogenspiegels mit unregelmäßigen bis ausbleibenden Periodenblutungen. Dadurch sind besonders Hochleistungssportlerinnen in Gefahr eine Osteoporose zu entwickeln (Seibel, Stracke 1997).

Vorausgegangene Frakturen erhöhen das Erleiden einer weiteren Wirbelkörperfraktur um das 5fache, während zwei oder mehr Frakturen das Risiko um das 12fache erhöhen (Cooper *et al.* 2000; Lindsay *et al.* 2000)!

Genetische Faktoren determinieren Knochenmasse. Neuere Daten zeigen eine hochsignifikante Korrelation zwischen verschiedenen Vitamin-D-Rezeptor-Allelen und der Knochendichte bei Zwillingen in Bezug auf die „Peak bone mass“ und bei postmenopausalen Frauen (Morrison *et al.* 1994).

Nikotin, Alkohol und Koffein sind als Risikofaktoren für Osteoporose anerkannt.

Umstritten ist bisher der Einfluss von Schwangerschaften auf die Entstehung der Osteoporose. In einer Arbeit von Kleerekoper wird eine geringe Anzahl von Schwangerschaften und ein

erhöhter Prozentsatz von Nulliparae bei Patienten mit Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen gezeigt (Kleerekoper *et al.* 1989).

Häufig ist eine Skeletterkrankung keine isolierte Erkrankung, sondern Haupt- und Teilmanifestation eines anderen Leidens. Von sekundärer Osteoporose spricht man, wenn die Osteoporose als Folge bestimmter Erkrankungen auftritt. Zahlreiche Medikamente schwächen den Knochen. Zu den Induktoren der sekundären Osteoporose zählt unter anderem die Einnahme von Cortison über einen längeren Zeitraum.

Die Wirkungen von Glukokortikoiden (wie Prednison und Dexamethason) auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel führen besonders bei Kindern, jungen Männern und postmenopausalen Frauen zu einer herabgesetzten Knochenformation und einer gesteigerten Knochenresorption. Die Konsequenz ist eine generalisierte Osteopenie mit Betonung des trabekulären Knochens sowie Frakturen am Stamm- und peripheren Skelett (Reid 1997).

Der Einsatz von Kortikosteroiden über wenige Tage verursacht selbst bei sehr hoher Dosierung keinen klinisch relevanten Knochenschwund. Aber bereits nach wenigen Monaten systemischer Therapie ist mit einem verstärkt einsetzenden Knochenabbau zu rechnen. Unter einer Steroidtherapie über mehrere Jahre erleiden ungefähr 50% der Patienten eine manifeste Osteoporose (Scheidt-Nave *et al* 2003).

### 2.3 Klassifikation der Osteoporose?

Im Nachfolgenden sind die heute gängigen Klassifikationen der Osteoporose aufgeführt:

- |                            |  |
|----------------------------|--|
| Nach der Ausdehnung:       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- regional</li> <li>- fokal</li> <li>- systemisch</li> <li>- generalisiert</li> </ul>   |
| Nach Alter und Geschlecht: | <ul style="list-style-type: none"> <li>- idiopathisch juvenil</li> <li>- idiopathisch bei jungen Erwachsenen</li> <li>- postmenopausal (Typ I)</li> <li>- involutions- (Alters-, Typ II) Osteoporose</li> </ul>  |
| Nach dem Schweregrad:      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normaler Knochen: Knochendichte (BMD-) Wert <math>&gt;-1SD</math></li> <li>- Osteopenie: <math>-1SD &gt; BMD &gt; -2,5SD</math></li> <li>- Präklinische Osteoporose: <math>BMD &lt; -2,5SD</math></li> <li>- Schwere (manifeste) Osteoporose: <math>BMD &lt; -2,5SD</math> + zusätzlich eine oder mehrere osteoporoseassoziierte Frakturen</li> </ul> |

## 2.4 Diagnostik der Osteoporose

Die Diagnose der Osteoporose wird durch eine Synthese aus Anamnese, klinischer Untersuchung, radiologischen Verfahren wie Knochendichtemessung und konventionellem Röntgenbild der frakturgefährdeten Region (LWS, Becken, Handskelett), Skelettszintigraphie und Laboruntersuchungen gestellt.

Die Anamnese bei Osteoporose zielt insbesondere auf die Eruierung sekundärer Ursachen und anderer Risikofaktoren. Die Frakturanamnese ist ebenso wichtig.

Die radiologische Abklärung ist Methode der Wahl, wenn ein Patient z.B. Rückenschmerzen beklagt oder wenn aufgrund einer übermäßigen Abnahme der Körpergröße im Vergleich zur Passgröße, einer Reduktion des Rippen-Becken-Abstandes oder eines Tannenbaum-Phänomens das Vorhandensein von Wirbelkörperfrakturen vermutet wird (Barnett, Nordin 1960; Ringe *et al.* 1978).

Röntgenaufnahmen des Skeletts lassen eine allgemeine Osteopenie/Osteoporose erst bei einer Demineralisierung von 30-40% sicher nachweisen ( Ross *et al.* 1994; Heuck 1989).

### 2.4.1 Knochendichtebestimmungen:

Die Knochendichte kann mithilfe der Zwei-Energien-Röntgenabsorptiometrie (DEXA), der quantitativen Computertomographie (QCT) und der quantitativen Ultraschallmetrie (QUS) gemessen werden. Diese drei Methoden werden im Folgenden vorgestellt.

#### *Zwei-Energien-Röntgenabsorptiometrie (DEXA)*

Die weltweit am meisten verbreitete Methode ist die sogenannte Dual X-Ray Absorptiometrie (DEXA) (Consensus Development Conference 1993).

Das Verfahren der Dual X-ray Absorptiometrie (DEXA) ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Regionen des Körpers (Liebchen 2004). Da Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energien benutzt werden, werden Messfehler minimiert, die auf die ungleiche Verteilung des Weichteilgewebes und den nicht konstanten Körperkonturen beruhen (Fogelman, Ryan 1992).

Eine Messung mit zwei verschiedenen Photonenstrahlen erlaubt die Bestimmung von zwei Substanzen unterschiedlicher Dichte in einem System. In diesem Falle ist die Messung sehr genau.

Klinisch kann der Körper in guter Näherung als ein Zweikomponenten-System aus Knochenmineral und Weichteilgewebe beschrieben werden.

Die Photonenenergien sind mit 38 und 70 keV angegeben, weil dies die am meisten verwendeten Energien für DEXA-Scans sind. Mit diesen niedrigen Photonenenergien sind schon kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem messbar. Der Photonenfluss kann direkt gemessen werden und die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt oder einfach der Literatur entnommen werden.

Die DEXA misst folgende Werte:

- Die Fläche ( $\text{cm}^2$ ), sie stellt die zweidimensionale Projektion des Knochens dar;
- Der Knochenmineralgehalt (BMC, (g));
- Die Knochenmineraldichte (BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )); (Dexa Handbuch)

Die BMD stellt den Knochenmineralgehalt, bezogen auf die Knochengröße dar und ist der klinisch aussagekräftigste Wert (Kanis, Gluer 2000).

Die Schwächung wird als Absolutwert in g Calciumhydroxylapatit/ $\text{cm}^2$  oder in mg Calciumhydroxylapatit/ml für das untersuchte Objekt angegeben (Hadjji *et al.* 2001).

Für LWS-Scans in lateraler Projektion und Ganzkörperscans stehen noch keine Vergleichsdaten für Männer zur Verfügung, da die bis jetzt durchgemessenen Vergleichsgruppen zu klein sind.

Verlaufsstudien von einzelnen Personen zeigen normalerweise eine stetige Abnahme nach der Menopause (Newton-John, Morgan 1970; Mazess 1987; Nilas, Christiansen 1987; Johnston *et al.* 1994)

Als Region of interest (ROI) wurde L2-L4 gewählt. Die Analyse von anderen Regionen als L2-L4 kann hilfreich sein, wenn Artefakte oder Frakturen die Analyse von L2, L3 oder L4 unmöglich machen (Rizzoli *et al.* 1995).

Gemessen werden die seitlich und die anterior-posteriore Lendenwirbelsäule sowie die Hüfte (Femur, Trochanter major, Intertrochanter, Ward'sches-Dreieck oder Gesamthüfte).

Die DEXA-Messmethode mit dem Lunarsystem wurde für den Knochenmineralgehalt (BMC) und für die Knochenmineraldichte (BMD) mit Hilfe von Standardwerten geeicht, die an der University of Wisconsin mit veraschten Knochenproben ermittelt wurden (Dexa Handbuch).

Erkennbare Störungen der Skelettarchitektur – Osteophyten, degenerative Erkrankungen der Bandscheiben, spinale Arthritis, Spondylolisthesis, Kyphoskoliose und Wirbelfrakturen – und auch größere Kalkablagerungen in der Aorta können die gemessenen Knochenmineraldichte fälschlicherweise erhöhen (Bolotin, Sievänen 2001).

Die Knochendichtemessung in Zusammenhang mit der Anamneseerhebung erlaubt eine Risikoabschätzung in Bezug auf das individuelle Frakturrisiko (Cummings *et al.* 1995).

Vorteile der DEXA-Methode sind die in einer Vielzahl von Studien belegte Fähigkeit zur Frakturvorhersage, die große Erfahrungen in Therapiestudien, in geringe Strahlenbelastung und die weite Verbreitung von Geräten (Wasnich *et al.* 1985; Black *et al.* 1992).

Zusätzlich besteht eine internationale Standardisierung und die Möglichkeit der Kalibrierung der Geräte von verschiedenen Herstellern durch Phantome (Gluer *et al.* 1993; Nevitt *et al.* 1995). Die DEXA-Messung ist im Vergleich zur Photonenabsorptiometrie ein weniger strahlenbelastendes, schnelleres und präziseres Verfahren (Genant 1996, Gluer 1990)

Als Nachteile gelten die Planarität des Messverfahrens, die einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiossem Knochen messen und keine physikalische Dichte; sowie die Größe und Immobilität der Geräte ebenso wie die hohen Anschaffungskosten.

Der T-Wert (T-Score) ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen geschlechtsgleichen gesunden Personen um die 30, d.h. z.Z. der „peak bone mass“ (WHO Study-Group 1994).

### *Quantitative Ultrasonometrie (QUS)*

Mit der quantitativen Ultrasonometrie steht seit einigen Jahren eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode zur Verfügung (Bauer *et al.* 1995; Stewart *et al.* 1994; Hadji *et al.* 1999; Wüster *et al.* 2000). Hierbei wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen eingesetzt und es erfolgt die Messung der Ultraschallleitungsgeschwindigkeit (SOS) und/oder der Breitbandultraschallabschwächung (BUA) bzw. eine Kombination aus beiden (Stiffness, UBPI, QUI) (Gonelli *et al.* 1995; Soballa *et al.* 1998; Hadji *et al.* 1998). Vergleiche mit

histologischen und biomechanischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten ebenso wie vom Mineralsalzgehalt beeinflusst werden (Bouxsein, Radloff 1997; Gluer 1997).

Die am besten untersuchten Geräte messen am Os calcaneum sowie an den Phalangen und benutzen Wasser einer konstanten Temperatur oder Gel als Kopplungsmechanismus zwischen Ultraschall und dem Knochen. Das Fersenbein wurde als Messort ausgewählt, da es im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren bereits als guter Messort zur prädiktiven Frakturvorhersage validiert war (Cheng *et al.* 1994, Cheng *et al.* 1997), es einfach zu erreichen ist, es ein gewichtstragender Knochen ist und zudem einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen besitzt (>90%), welcher einen der Wirbelsäule vergleichbaren Knochenstoffwechsel bzw. eine vergleichbare Knochenverlustrate aufweist.

#### *Quantitative Computertomographie (QCT)*

Mit der QCT-Methode erfolgt die Messung eines definierten Volumens, so dass das Messergebnis in g/cm<sup>3</sup> ausgedrückt wird (Genant *et al.* 1987; Cann 1988). Zusätzlich kann zwischen einem kortikalen und spongiösen Knochen unterschieden werden.

Als Vorteile gelten die hohe Präzision, die Messung der wirklichen physikalischen Dichte, die langjährige Erfahrung sowie die Unterscheidungsmöglichkeit von Spongiosa und Kompakta. Nachteile der Methode sind die hohen Anschaffungskosten, die geringe Verfügbarkeit, die höhere Strahlenbelastung, die Knochenmarksfettfehler sowie eine schwierige Messstellenwiederfindung in Therapieverlaufskontrollen (Laval-Jeantet *et al.* 1986; Gluer *et al.* 1988; Gluer *et al.* 1989).

Diese Methode dauert ungefähr 20 Minuten und hat eine höhere Strahlenbelastung (0,1mSv) als die DEXA-Methode (0,001-0,01mSv), ist also für häufige Kontrollmessungen nicht geeignet (Bartl 2004).

#### 2.4.2 Laborparameter

Laboruntersuchungen von Blut und Urin sind bei der postmenopausalen Osteoporose typischerweise unauffällig. Meist dienen sie zur Differentialdiagnose sekundärer Osteopathien (Hadji *et al.* 2001). Zusätzlich sind seit einigen Jahren sensitive und spezifische Knochenstoffwechselmarker bekannt. Sie reflektieren die Dynamik des Knochenauf- und -abbaus und sind nicht krankheitsspezifisch, da der erhöhte Knochenabbau nicht nur

kontinuierlich, sondern auch in Schüben verläuft unter inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt (Rosen *et al.* 2000; Takahashi *et al.* 1999).

### *Calcium*

Calcium stellt den wichtigsten Elektrolyt im menschlichen Körper dar. Der ausgewachsene Organismus enthält ca. 1000 bzw. 1200 g Calcium, dies macht ca. 2-2,5% der Körpermasse aus. Der überwiegende Teil des Calciums befindet sich als Calciumphosphat, genauer Hydroxylapatit, im Skelettsystem sowie in den Zähnen (99%). Somit stellt der Knochen ein wichtiges Speicherorgan dar. Das restliche 1% befindet sich zum einen im Extrazellulärraum, zum anderen innerhalb der Zellen. Die Calcium-Konzentration im Serum beträgt durchschnittlich etwa 2,5 mmol/l, wovon etwa 45% an Proteine gebunden sind. Intrazellulär ist die Calciumkonzentration sehr niedrig.

Täglich nehmen wir etwa 800 mg Calcium mit der Nahrung zu uns, davon werden etwa 300 mg im Darm resorbiert. Die Aufnahme erfolgt zum einen über einen Calcitriol-abhängigen aktiven Transportmechanismus im Duodenum. Zum anderen im gesamten Dünndarm mittels erleichterter Diffusion.

Die Ausscheidung erfolgt vor allem über den Darm, was nicht reguliert wird, aber quantitativ am bedeutsamsten ist. Eine hormonell regulierte Ausscheidung findet über die Nieren statt. Dort wird Calcium glomerulär filtriert (ca. 9 g pro Tag) und zu 98% wieder reabsorbiert – ein Vorgang der durch das Parathormon reguliert wird (Horn 2003).

Pro Tag findet ein Austausch, welcher hormonell gesteuert wird, von etwa 500 mmol Calcium zwischen Knochengewebe und extrazellulärer Flüssigkeit statt. Der hauptsächliche Teil des Calciums wird im Dünndarm resorbiert, wobei unter physiologischen Bedingungen die Calciumresorption direkt an den Calciumbedarf angepasst ist. In pathologischen Situationen wird die Knochenmasse „geopfert“, um den nötigen intra- und extrazellulären Calciumbedarf zu decken (Weaver, Heaney 1998).

Das intrazelluläre Calcium ist für die Muskelkontraktion, die intrazelluläre Signalübertragung und die Funktion vieler Enzyme bedeutend. Ionisierendes Calcium wird als biologisch aktiv betrachtet und unterliegt der Kontrolle durch PTH und Calcitriol. PTH wird in den Epithelkörperchen der Schilddrüse freigesetzt und erhöht das Calcium im Plasma durch Mobilisation aus den Knochen. Das Vitamin D-Hormon (Calcitriol) senkt dagegen das Calcium im Plasma durch Mineralisation der Knochen (Dörner 2003).

### *Vitamin D3*

Die bekanntesten und wichtigsten Wirkungen von Vitamin D3/ Calcitriol sind die auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel. Zielorgane sind hierbei die Knochenzellen, der Dünndarm, die Niere und die Nebenschilddrüsen.

Es steigert die Calcium-Absorption im Darm und fördert die Mineralisation des Knochens. Seine Bildung wird durch Hypocalciämie und erhöhtes PTH stimuliert (Dörner 2003).

In der folgenden Tabelle sind die Wirkorte und jeweiligen Wirkungen von Calcitriol zusammengefasst.

- gesteigerte Calcium-Absorption im Dünndarm;
- gesteigerte Phosphat-Absorption im Dünndarm;
- gesteigerte Rückresorption von Calcium im distalen Tubulus;
- Hemmung der Parathormonproduktion und –sekretion in den Nebenschilddrüsen;
- Differenzierungsreiz für Zellen (Osteoklastenrekutierung und Osteoblastendifferenzierung);
- Stimulierung der Knochenneubildung;

Vitamin-D3 wird in der Leber zu 25(OH)-Vitamin-D3 hydroxyliert. Ist eine genügende Menge an Substrat zugeführt worden, so ist der Stoffwechselschritt selten limitiert und wird im klinisch relevanten Ausmaß kaum reguliert. Im Winter, bei Mangelernährung sowie bei Malabsorptions-/ Malassimilations-Syndromen werden erniedrigte Spiegel an 25(OH)-Vitamin-D3 gemessen, da nicht genügend Vitamin D3 vorhanden ist (Horn 2003). In den proximalen Tubuluszellen der Niere findet der überwiegende Teil der Aktivierung zum 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D3 (Calcitriol) statt. Eine Einschränkung liegt bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz vor. Die 1-alpha-Hydroxylierung von 25(OH)-Vitamin-D3 wird in der Niere hauptsächlich durch Parathormon stimuliert, das Serum-Calcium ist hier der dominierende Stellparameter. Es besteht eine enge Rückkopplung zwischen Parathormon und 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin-D3 (Holick 1998). Ein Mangel an Vitamin D verursacht Störungen der Calciumhomöostase und des Phosphatstoffwechsels. Im Erwachsenenalter führt ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel zur Osteomalazie. Eine suboptimale Vitamin D-Versorgung führt im Alter zur Osteoporose (Bouillon 1999).

Am besten lässt sich der Vitamin D Status anhand des Plasma-Spiegels an 25-(OH)- Vitamin D bestimmen (Schmidt-Gayk 1998).



### *Parathormon*

Der Knochen ist das größte Calciumreservoir des Körpers. Sinkt der Calciumspiegel im Plasma, wird das Parathormon (PTH) freigesetzt.

Parathormon ist ein Polypeptid aus den Epithelkörperchen der Schilddrüse. Die pfefferkorngroßen Epithelkörperchen befinden sich an der Dorsalseite der Schilddrüse, meist sind es vier Stück. Dort wird PTH wie alle Peptidhormone als Präprohormon gebildet.

In der Resorptionsphase, die bis zu drei Wochen dauern kann, bewirkt das Parathormon (PTH) im Knochen eine Osteolyse, welche auf die Aktivierung der Osteoklasten zurückzuführen ist. Die Rezeptoren für Parathormon sitzen – genau genommen – nicht auf den Osteoklasten selbst, sondern auf den Osteoblasten, die dann Zytokine (vor allem Interleukin 1) ausschütten, welches die Osteoklasten aktiviert. Die aktivierten Osteoklasten aktivieren ihre lysosomalen Hydrolasen und schütten Kollagenasen aus, wodurch die Grundsubstanz abgebaut wird und Calcium zusammen mit Phosphat ins Blut gelangt (Horn 2003).

Im Darm regt es die Resorption von Calcium durch Vitamin D3 (also indirekt) an. Des Weiteren regelt es die renale Calciumrückresorption in der Henle'schen Schleife. In der Niere induziert das Parathormon die Aktivität der renalen 1-alpha-Hydroxylase und somit die Bildung von Calcitriol. Das Calcitriol wirkt an den Epithelkörperchen der Schilddrüse negativ rückkoppelnd, sodass die Parathormonsekretion durch Calcitriol inhibiert wird und es zu einem Knochenaufbau kommt (Nissenson 2001; Weaver, Heaney 1998).

### *Osteocalcin*

Osteocalcin ist das häufigste nicht-kollagene Protein des Knochens. Es besteht aus 49 Aminosäuren und wird von Osteoblasten und in geringen Mengen von Odontoblasten synthetisiert (Delmas 1990). Sein Serumspiegel korreliert mit der Osteoblastentätigkeit. Bei der Bestimmung des intakten Osteocalcins limitiert die große chemische Labilität, ihre fehlende Standardisierung, die diurnale Rhythmik (nachts am höchsten, immer zwischen 8.00-9.00Uhr abnehmen) und die Abhängigkeit der Serumspiegel von der Nierenfunktion (wird frei filtriert) den Routineeinsatz. Osteocalcin ist ein Syntheseparameter der regulären Knochenmatrix und stellt eine brauchbare Messgröße zur Klassifikation metabolischer Osteopathien einschließlich ihrer Therapieüberwachung dar. Sowohl die Erhöhung als auch die Erniedrigung sind wegweisend (Dörner 2003).

Vermehrter Knochenaufbau geht mit einer gesteigerten Aktivität der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase und der Osteocalcinkonzentration im Blut einher.

Die einzelnen Konzentrationen können immunochemisch aus dem Serum ermittelt werden. Stracke et al. beschrieben das Osteocalcin als spezifischsten Marker der Osteoblastenfunktion, mit dessen Hilfe die Osteoidmineralisation abgeschätzt werden kann (Stracke *et al.* 1987).

### *Crosslinks*

Ein gesteigerter Knochenabbau durch Osteoklasten führt zu einem erhöhten Ausscheiden von Desoxypyridinolin im Urin. Pyridinum-Crosslinks stellen derzeit den besten Parameter für den Knochenabbau dar. (Dörner 2003)

Während der Knochenresorption erfolgt der proteolytische Abbau von Kollagenbestandteilen, damit auch die Freisetzung der Crosslinks in die Zirkulation. Sowohl Pyridinolin (PYD) als auch Desoxypyridinolin (DPD) werden nicht weiter verstoffwechselt, sondern frei (40 %) oder in peptidgebundener Form mit dem Harn ausgeschieden (Seibel *et al.* 1992). Zurzeit ist DPD der Resorptionsmarker mit der höchsten Knochenspezifität (Eyre 1984). Es bildet Querverbindungen mit nahe liegenden Kollagenmolekülen und bietet Dehnfestigkeit für die Kollagenmatrix im Knochen (Seibel *et al.* 1992).

Pyridinolin ist zusätzlich im Knorpelgewebe nachweisbar. Im Urin wird PYD zu DPD in einem Verhältnis (3-4:1) ausgeschieden, welches dem Verhältnis im Knochen fast entspricht. Man geht daher davon aus, dass auch PYD zum größten Teil aus dem Knochen freigesetzt wird und damit als ein weiterer spezifischer Marker der Knochenresorption angesehen werden kann (Seibel *et al.* 1993).

## 2.5 Prävention der Osteoporose

Folgende Maßnahmen helfen, den Knochenabbau zu stoppen oder den Knochenaufbau zu fördern.

- Calciumreiche Kost als Basis (z.B. in Milchprodukten, Mineralwasser, Gemüse, Obst und Getreideprodukten);
- Ausreichende Vitaminzufuhr (Vitamin D3 z.B.:400-800 IE/Tag werden benötigt, Vitamin C, K, A, B12);
- Rückenschonendes Verhalten im Alltag;
- Regelmäßige körperliche Aktivität;
- Rauchen einstellen;
- Weniger Alkohol-, Koffein-, Zucker-, Salz- und Fettkonsum;
- Knochenschädigende Medikamente erkennen und wenn möglich vermeiden (Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Antikoagulanzen, Antikonvulsiva);

- Knochenschädigende Krankheiten (z.B. PcP, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen) erkennen und behandeln.

## 2.6 Therapie der Osteoporose

Die Osteoporose Leitlinien empfehlen derzeit folgende Therapie bei postmenopausalen Frauen bei folgenden Krankheitsstadien:

- Unauffällige BMD, starke Risikofaktoren, keine Frakturen: Allgemeine prophylaktische Empfehlungen, Calcium/Vitamin D3;
- Grenzwertiger BMD ( $-1 > \text{BMD} > -2,5 \text{ SD}$ ), starke Risikofaktoren, klinisch keine Wirbelfraktur: zusätzlich zu obengenannter Medikation und Prophylaxe Ausschluss stummer Wirbelfrakturen;
- Sehr niedrige BMD ( $\text{BMD} < -2,5 \text{ SD}$ ), starke Risikofaktoren, keine Wirbelfraktur: zusätzlich Bewegungstherapie und spezielle Pharmakologie (Risedronat, Alendronat oder Raloxifen);
- Gesicherte osteoporotische Wirbelkörperfraktur, niedrige BMD ( $\text{BMD} < -2 \text{ SD}$ ):
  - o in der Akutphase: Schmerztherapie und Stützmieder bei multiplen Frakturen;
  - o In der subakuten Phase: Rehabilitation, allgemeine prophylaktische Empfehlungen, spezielle Pharmakotherapie (Risedronat, Alendronat und Raloxifen) plus Calcium/Vitamin D3;

Die Therapiedauer sollte 3-5 Jahre betragen. Klinische Kontrolle alle 3-6 Monate und Knochendichtemessungen nach 2 Jahren. Sie kann das Ansprechen einer Therapie belegen (Dachverband der osteologischen Gesellschaften e.V. Leitlinien 2006).

Eine Osteoporoseprophylaxe sollte frühestmöglich, unmittelbar nach der Menopause begonnen werden, da hier der größte Knochenmasseverlust zu erwarten ist. Auch ein später Beginn ist am Knochen durchaus effektiv. Hierbei kann jedoch häufig lediglich die vorhandene Knochenmasse erhalten bzw. nur geringfügig gesteigert werden. Eine Osteoporoseprophylaxe bzw. -therapie ist immer eine Langzeitbehandlung. Dies muss mit dem Patienten in Hinblick auf die häufig unbefriedigende Langzeitcompliance vor Therapiebeginn eingehend besprochen werden. Die Dauer der Therapie ist somit entscheidend für den Erfolg, da die entsprechende Behandlung lediglich den Knochenmasseverlust um die Jahre der Therapiedauer hinauszögert. Nach Absetzen der Behandlung setzt im Allgemeinen der Knochenmasseverlust umgehend wieder ein (Hadjji *et al.* 2002)

### 3 Der Knochen

Das Skelett besteht aus etwa 220 Knochen und macht ungefähr 15% des Körpergewichts aus.

Es hat vier wesentliche Aufgaben zu erfüllen:

- Stütz- und Fortbewegungsfunktion;
- Schutzfunktion;
- Depotfunktion für Mineralien;
- Depotfunktion für Knochenmatrixproteine; (Seibel, Stracke 1997)

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität. Nur wenige Knochenteile sind bei der Geburt fertig angelegt, ein Großteil wird erst nach und nach aus Knorpel oder Bindegewebe zum festen lamellären Knochen umgebaut. Erst in der Pubertät wird das Knochenwachstum ("modelling") mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen (Bartl 2001a).

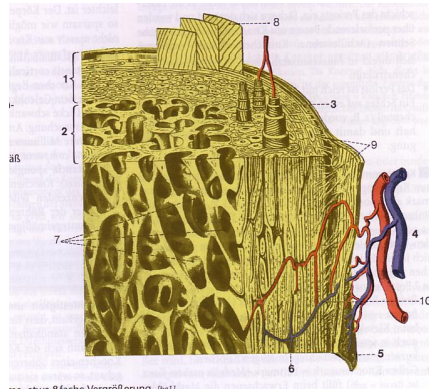
Der Knochen besteht aus Matrix, wobei Mineralkristalle zwischen den Kollagenmolekülen eingelagert sind. Zusammen mit dem Zahnbein ist das aus dem Mesenchym entstehende Knochengewebe das am höchsten differenzierte Stützgewebe. Das intakte Knochengewebe setzt sich insgesamt aus 50% Mineralien sowie aus 25% organischer Grundsubstanz und 25% Wasser zusammen (Marks, Odgren 2002).

Die Außenseite wird von Periost, die Innenfläche von Endost bedeckt, die überwiegende Aufgabe des Periosts ist die Ernährung des Knochens, welche durch die Kollagenfasern, Zellen, Nerven, Blut- und Lymphgefäße geleistet wird. Periostfibroblasten können jedoch in Osteoblasten umgewandelt werden und somit zur Knochenneubildung beitragen (Adler *et al.* 1992).

Nach Form, Größe und Entwicklungsart unterscheidet man lange Röhrenknochen (Diaphyse lässt sich makroskopisch von der endständigen Epiphyse abgrenzen; z.B. Oberarmknochen), kurze Knochen (äußere Kompakta, innere Spongiosa; z.B. Fußwurzelknochen) und platte/flache Knochen (Unterschiedliche äußere Kompakta mit innerer Spongiosa; z.B. Schädeldkalotte) untereinander.

Histologisch unterscheidet man hingegen Geflecht- und Lamellenknochen. Der Geflechtknochen stellt in der Wachstumsperiode oder während der Reparation ein Entwicklungsstadium der Knochenneubildung dar. Gegenüber den Lamellenknochen ist er reicher an Zellen aber ärmer an Mineralien. Der Lamellenknochen ist dagegen der typische

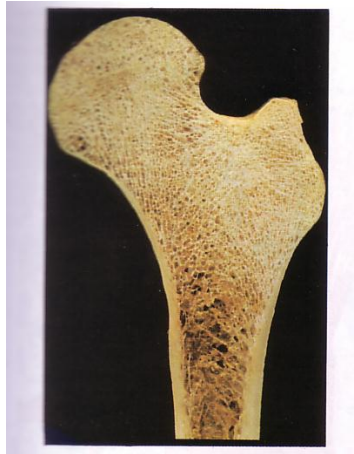
reife Knochen. Er weist eine deutliche Schichtung auf. Man erkennt hier bis zu sieben Mikrometer dicke Schichten, die sich konzentrisch um längsgerichtete Hohlräume, die sogenannten Havers-Kanäle, lagern und durch Kittsubstanz miteinander verklebt sind. Diese Kanäle führen Blutgefäße und Nerven und sind untereinander quervernetzt (Volkmann-Kanäle). Kollagene Fibrillen (Lamellen) und Knochenzelllagen formieren sich konzentrisch um den parallel zum Knochen verlaufenden Gefäßkanal von bis zu mehreren Millimetern Länge und bis zu 200 µm Durchmesser (Jee 1988).



**Abbildung 2.4** Aufbau eines Lamellenknochens Bartl (2004)

1 Substantia compacta; 2 Substantia spongiosa; 3 Osteon; 4 Blutgefäße; 5 Periosteum; 6 Zentralkanal; 7 erweiterte Havers-Kanäle; 8 Äußere Generallamellen; 9 Fibrae perforantes; 10 Vom Periost her eintretendes Blutgefäß in „Volkmann-Kanal“

Makroskopisch unterteilt man den Knochen in die äußere Substantia compacta oder Kortikalis (70-80%) und die innen liegende Substantia spongiosa (20-30%), die ein trabekuläres Netzwerk bildet (Platzer 1975).



**Abbildung 2.5** Aufbau eines Röhrenknochens Bartl (2004)

Die Kortikalis bildet die äußere Schicht der Knochen, ist sehr dicht gepackt und hart und weist eine niedrige Knochenumbaurate auf. Sie findet man im appendikulären Skelett (lange Röhrenknochen der oberen und unteren Extremität).

Die Spongiosa findet man bevorzugt im axialen Skelett (Schädel, Wirbelsäule, Thorax, Becken). Dieses zeigt einen völlig anderen Aufbau: Die Knochen sind wie ein von fester Hülle umgebener Schwamm konstruiert. Auf den ersten Blick wirken die Knochenbälkchen ungeordnet, bei genauer Hinsicht zeigen die Balken oder Platten jedoch eine exakte Ausrichtung entlang den Trajektionslinien. Je dichter die Verknüpfungspunkte (Knoten) der Bälkchen angeordnet sind, desto stabiler ist der Knochen. Aufgrund des sehr hohen Knochenumbaus manifestiert sich Knochenschwund vor allem im Bereich des trabekulären Knochens mit seiner hohen Knochenoberfläche. Der spezifische Aufbau von Kortikalis und Spongiosa macht den Knochen widerstandsfähig gegen mechanische Belastungen wie z.B. Biegungen, Druck, Drehungen und Zug (Seibel, Stracke 1997).

Genetisch vorprogrammiert ist, dass der Knochen mit zunehmenden Alter Elastizität und Belastbarkeit verliert, mit entsprechend erhöhtem Frakturrisiko. Ursachen dafür sind eine Abnahme des Mineralanteils sowie Veränderungen der Knochenmatrix.

Zusätzlich unterliegt der Knochen einem „Remodeling“, welches folgenden Aufgaben dient:

- Mobilisation des Calciums;
- Adaption des Knochens;
- Reparatur des beschädigten, alten Knochens (Mikrofrakturen);

Mikrofrakturen stellen einen wichtigen Parameter für das Frakturrisiko.

### *3.1 Knochenzellen*

Die Knochenzellen bilden spezialisierte Zellsysteme, die verantwortlich sind für Reparatur, Erhaltung und Adaptation des Knochens:

**Osteoklasten** sind die „Knochenklauer“. Es sind fusionierte Monozyten, sogenannte vielkernige Riesenzellen. Die dem Knochen zugewandte Zellmembran der Osteoklasten besteht aus zahlreichen Falten bzw. Zotten („ruffled border“), die in die Resorptionslakunen hineinragen (Schild, Heller 1992).

Der für die Resorption zuständige Bereich der Zellmembran („ruffled border“) ist durch Mikrovilli erheblich vergrößert und lichtmikroskopisch als Bürstensaum zu erkennen (Takahashi *et al.* 2002).

Die Osteoklasten sezernieren große Mengen proteolytischer Enzyme in den Raum zwischen den „ruffled border“ und der Knochenoberfläche. Diese Substanzen lösen Mineralkristalle und Teile der Knochenmatrix auf, Reste des Knochens werden phagozytiert und im Zytoplasma des Osteoklasten metabolisiert. Rekrutierung, Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten werden von Hormonen (z.B. PTH, Östrogene, Leptin und Schilddrüsenhormone) sowie von Zytokinen gesteuert.

**Osteoblasten** sind die „Knochenaufbauer“. Sie leiten sich vom Mesenchym des Knochenmarks ab. Sie produzieren neue Knochenmatrix und ersetzen alten abgebauten Knochen über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Hauptfunktion ist die Synthese des Kollagens Typ I sowie Osteocalcin, Osteonectin und „bone morphogenic protein“ (BMP) (Marks, Popoff 1988).

Obwohl beide Zellarten entgegengesetzt agieren, arbeiten sie im Rahmen der Umbauvorgänge im Knochengewebe - hormonell gesteuert - aufeinander abgestimmt (Väänänen, Zhao 2002).

**Osteozyten** sind die knochenüberwachenden Zellen und entwickeln sich aus Osteoblasten. Sie sind über kleine Kanäle miteinander verbunden, über die sie ein komplexes Zirkulations- und Kommunikationssystem erhalten. Ihre strategische Lage zeichnet sie auch als mechanosensorische Zellen aus, die Signale der Knochenbelastung in Knochenumbaumaßnahmen umsetzen können. Ebenso erkennen sie Mikrofrakturen und leiten entsprechende Reparaturmaßnahmen ein (Nijweide 2002).

### 3.2 Knochenumbauphasen

Pro Jahr werden ca. 4% des Knochengewebes ausgetauscht (Schild, Heller 1992). Knochenwachstum bzw. Knochenumbau ist ein gut organisiertes Zusammenspiel aus Knochenab- und aufbau. Dieser Prozess findet in funktionellen Einheiten, den so genannten BMU's (Basic Multicellular Units) statt, die in allen Knochenkompartimenten vorkommen und fest abhängige Knochenmengen, so genannte BSU's (Bone Structural Unit) umsetzen (Frost 1963; Jaworski 1976).

Es gibt 2-5 Millionen Knochenumbaueinheiten, „bone remodeling units“ im Skelett. Es wurde geschätzt, dass sich die Osteoporose entwickelt, wenn für etwa 30 Einheiten resorbierten

Knochens nur 29 Einheiten nachgebildet werden. Dies kann geschehen durch „high turn over“, „low turn over“ oder Knochenatrophie.

Der Knochenumbauzyklus umfasst folgende Stadien (siehe auch Abbildung 2.6):

- Ruhephase;
- Resorptionsphase;
- Umschalt-/ Umkehrphase;
- Frühe Anbauphase oder Formation;
- Späte Anbauphase oder Mineralisation;
- Ruhephase;

Insgesamt dauert ein solcher Zyklus etwa 4 Monate.

Die Phase der Resorption wird innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen, während die Mineralisation Monate dauert und von der Anwesenheit aktiver Metaboliten des Vitamin D abhängt.

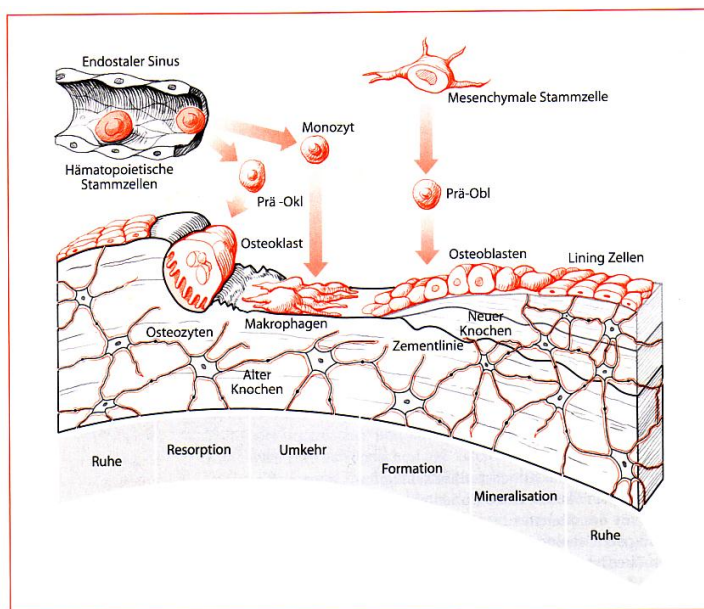
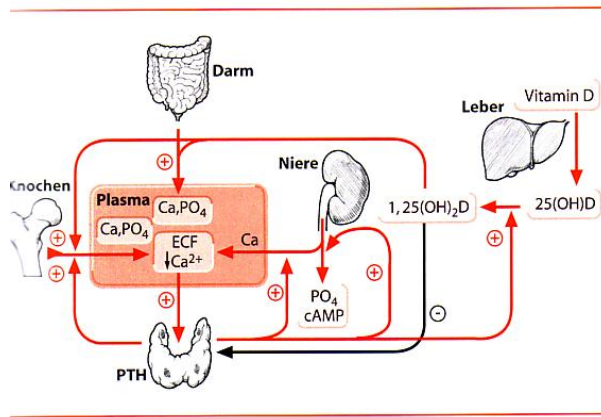


Abb. 2.4. Phasen des Knochenumbaus. Okl Osteoklast, Obl Osteoblast

**Abbildung 2.6** Phasen des Knochenumbaus Bartl (2004)

Das Skelett besitzt ein effektives Überwachungssystem, um einerseits die Calciumhomöostase, andererseits die Knochenfestigkeit zu optimieren. Parathormon und Vitamin D sind die wichtigsten Regulatoren der Calciumhomöostase. Untenstehende Abbildung 2.7 verdeutlicht die Komplexität.





**Abbildung 2.7** Regulation der Calciumhomöostase; Bartl (2004)

Östrogene wirken auf die Osteoklastenaktivität und regulieren damit die Knochenresorption. Bedeutend für den Knochenumbau sind auch lokale Zytokine, elektromagnetische Potentiale und Signale, die über das interzelluläre Netzwerk des Knochengewebes vermittelt werden. Die Knochenzellen einschließlich der assoziierten Zellsysteme werden von Vitaminen, Mineralien und anderen Faktoren beeinflusst. Die Vitamine D, K, C, B6 und A werden zur normalen Bildung von Kollagen und für die geordnete Mineralisation des Osteoids benötigt. Des Weiteren verbessert körperliche Aktivität die Knochenmasse und Knochenbelastbarkeit (Pfeilschifter *et al.* 1993).

Das Skelett erreicht die maximale Knochendichte (Peak bone mass) mit 25 bis 30 Jahren. Nach dem 30. Lebensjahr setzt langsam eine negative Knochenbilanz ein, bei der durchschnittlich 1% Knochenmasse pro Jahr verloren geht, unabhängig vom Geschlecht. (Ziegler 2000)

## 4 Fragestellung

Bei der Diagnose der Osteoporose steht das sichere Diagnostizieren einer verminderten Knochendichte im Vordergrund, um die einhergehenden Risiken - Frakturen, Schmerzen, Immobilität und verschlechtertes Lebensgefühl - zu vermindern.

Die DEXA-Methode stellt in der heutigen Medizin den Goldstandard dar. Zahlreiche Studien haben belegt, dass sowohl mit DEXA, QCT oder QUS das Frakturrisiko von Wirbelkörperfrakturen, Radiusfrakturen und/oder Schenkelhalsfrakturen unabhängig voneinander prospektiv vorhergesagt werden kann (Turner *et al.* 1995, Schott *et al.* 1995, Bauer *et al.* 1997)

Diese Arbeit soll untersuchen, in wie weit man den Ultraschall zur *Diagnosestellung* hinzunehmen kann. Denn der T-Score der QUS entspricht nicht dem des DEXA-Wertes. Der ermittelte T-Score der DEXA-Messung errechnet sich aus der Standardabweichung vom Mittelwert des jugendlichen Optimums („Peak bone mass“) des Knochenmineralgehaltes. Bei dem QUS hingegen wird der Prozentwert im Vergleich zu 20 Jährigen gleichen Geschlechts und nicht die Standardabweichung berechnet.

Neben der vorgesehenen DEXA-Messung ist auch eine Ultraschalluntersuchung des Calcaneus bei den Patienten durchgeführt worden. Ein Fragebogen gab Aufschluss über bestandene Frakturen, eingenommene Medikamente zur Therapie sowie Einnahme von Cortison. Osteoporose spezifische Laborparameter wurden zur besseren Interpretierbarkeit der Ergebnisse abgenommen.

Die Dokumentation all dieser Maßnahmen soll folgende Fragen klären:

- ◆ Ist ein Vergleich von DEXA und QUS möglich?
- ◆ Wenn ja, gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Messbereichen(LWS seitlich, ap und Schenkelhals)?
- ◆ Korreliert ein erniedrigter Vit.D3-Spiegel im Blut mit einer erniedrigten Knochendichte?
- ◆ Korreliert ein erhöhter PTH-Spiegel mit einer erniedrigten Knochendichte?
- ◆ Korrelieren erhöhte Werte für Osteocalcin und Crosslinks mit einer erniedrigten Knochendichte?

- ◆ Haben Patienten, die schon eine osteoporosespezifische Therapie bekommen höhere Knochendichtewerte?
- ◆ Haben Patienten, die Cortison einnehmen einen erniedrigten Knochendichtewert, bzw. Osteoporose?
- ◆ Kann man das QCT mit dem DEXA-Wert vergleichen?

Eine weitere wichtige Einflussgröße was die Diagnosestellung durch die DEXA-Methode angeht ist der eventuelle zusätzliche Kalksatzgehalt im Körper der Patienten. In der ap-Aufnahme kann eine verkalkte Bauchaorta, in der seitlichen Aufnahme, sowie der des Schenkelhalses durch degenerative Veränderungen zu falsch positiven Werten führen.

Deshalb ist eine weitere Frage dieser Arbeit:

- ◆ Könnte das QUS bei Patienten mit degenerativen Veränderungen als diagnostisches Mittel im Gegensatz zum DEXA oder QUS besser sein?

## 5 Methoden

### 5.1 Studiendesign

An den folgenden beschriebenen Untersuchungen nahmen insgesamt 220 Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Giessen-Marburg (Standort Giessen) teil.

Diese 220 Patienten waren 182 Frauen und 38 Männer, mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 62,46 Jahren (Standardabweichung  $\pm$  14,014) und einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,16 (Standardabweichung  $\pm$  4,398).

Bei den Teilnehmern handelt es sich um ambulante sowie stationäre Patienten, bei denen eine Dual-Energy X-ray Absorptiometrie (DEXA) auf Grund von Kontroll- oder Verdachtsuntersuchungen auf Osteoporose durchgeführt wurde.

Es gab keine Ausschlusskriterien, einziges Einschlusskriterium war ein Termin zur DEXA-Messung im Zeitraum vom 01.01.2005-15.04.2005. Die Einwilligung erfolgte mittels handschriftlichen Ausfüllens eines Fragebogens (siehe auch Anhang) seitens der Patienten.

Eine Identifikationsliste mit Zu- und Vornamen, Geburtsdatum und fortlaufende Patientennummer (001, 002, 003 ...) ermöglicht eine hundertprozentige Zuordnung der Patienten zu ihren Daten.

Folgende Daten wurden von den Patienten erfasst:

- ◆ Aufnahme mittels einer Patientennummer (fortlaufend zwischen 001-220);
- ◆ Zu- und Vorname sowie Geburtsdatum und Untersuchungsdatum;
- ◆ Größe und Gewicht, BMI (Body-Mass-Index);
- ◆ Erstellung des Patientenprofil anhand eines Fragebogens und nach persönlichem Gespräch
  - Angabe zur Einnahme von Cortison;
  - Angabe zu bestehenden Frakturen (Lokalisation und Nachfrage nach traumatischer oder atraumatischer Genese, besonders osteoporotisch bedingten Frakturen wie Wirbelkörpersinterungen, Schenkenhalsfraktur, Radiusfraktur);
  - Bestehende Therapie mit osteoporosespezifischer Medikation (Bisphosphonate, SERM, Parathormon, sowie Calcium und Vit.D3)
- ◆ Knochendichtemessung mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)Verfahren;
- ◆ Knochendichtemessung des *Calcaneus* mittels QUS;

- ◆ Eventuell schon vorhandene QCT-Messungen in der radiologischen Praxis Steckenmesser/Brozik/Winter (jetzt Winter/Brozik/Hackenstein) im evangelischen Krankenhaus Giessen, Multislice-CT von Toshiba (1999). Es erfolgte die Messung des Mittelwertes der trabekulären Substanz von LWK 1 bis 3, die T-Werte errechneten sich nach den Referenzwerten des Herstellers;
- ◆ Routine Laboruntersuchungen (Klinische Chemie, Universitätsklinikum Giessen-Marburg);
- ◆ Laborparameter (Calcium, Vit. D3, Osteocalcin und PTH im Blut);
- ◆ Bestimmung von Crosslinks (Desoxypyridinolin) im Urin;

## 5.2 Einschlusskriterien

Einziges Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie war ein Termin zur DEXA-Messung im Zeitraum vom 01.01.2005-15.04.2005 in der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Giessen-Marburg (Standort Giessen).

## 5.3 Ausschlusskriterien

Die in die Studie aufgenommenen Patienten und Patientinnen waren teilweise Patienten, bei denen zum ersten Mal eine diagnostische Absicherung des Verdachts einer Osteoporose in der Spezialsprechstunde „Osteoporose“ von Prof. Stracke untersucht wurde. Diese bekamen neben dem QUS eine DEXA-Messung an Schenkelhals, seitlicher und anterior-posterior (a.p.) Lendenwirbelsäule. Ein Großteil der Patienten kam zu Wiederholuntersuchungen nach bereits diagnostizierter Osteoporose an vorangegangenen Terminen und daher wurde eine DEXA Messung meist nur am Schenkelhals oder nach Entscheidung des behandelnden Arztes Prof. Stracke nur an der Lendenwirbelsäule, seitlich und/oder anterior-posterior ausgeführt. Ein Patient verweigerte die Untersuchung im QUS, daher konnten von den 220 Patienten zur Analyse von QUS und DEXA/QCT/Frakturen/Laborparametern nur 219 Werte untersucht werden.

Je nach Bedarf des Krankheitsverlauf und eventuell schon vorbestehender Diagnostik bei vorherigen Untersuchungen wurden vom behandelten Arzt Laboruntersuchungen (Calcium, Vit. D3, Osteocalcin und PTH im Blut sowie Crosslinks (Desoxypyridinolin) im Urin) angeordnet.

Jedem Patienten wurde ein Fragebogen ausgehändigt. Einige Patienten verweigerten zu bestimmten Fragen die Antwort was folglich zu einem Ausschluss dieser Aussage aus der Analyse führte.

#### 5.4 *Statistische Methoden*

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen (kommissarischer Leiter: Universitätsprofessor Dr. T. Eikmann; stellvertretender Leiter: Dr. R.H. Bödecker; Heinrich-Buff-Ring 44; 35392 Gießen) und den Mitarbeitern W. Pabst und J. Pons-Kuehnemann.

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Methoden der Knochendichtemessungen werden mit Hilfe von Streudiagrammen graphisch und der linearen Regression rechnerisch dargestellt. Nicht normalverteilt Spearman-Rang, zusätzlich Bland-Altman.

Nach Kategorisierung werden die Methoden anhand von Kreuztabellen und Gammakoeffizienten gegenübergestellt.

Als statistische Test wurden angewandt: der t-Test für unabhängige Stichproben, der Vergleich zweier Mittelwerte von Messgrößen. Bei normalverteilten Parametern (z.B. bei 2 Dichteverfahren) wurde die lineare Regression nach Pearson angewandt, wo hingegen bei nicht normalverteilten Parametern (z.B. Laborwerten) die Spearman-Rang-Kurve angewandt wurde.

Ein graphisches Streudiagramm kam bei Zusammenhängen zwischen zwei quantitativen Messwerten zum Einsatz.

Bland-Altman: deskriptive Darstellung eines Methodenvergleichs. Differenzen der beiden Methoden und ihr 95% Streubereich bezogen auf die Größenänderung. (Guggenmoos-Holzmann, Wernecke 1996)

Die Rohwerte (t-Scores) sowie Laborwerte werden in Kategorien eingeteilt ( LWS seitlich, ap, Schenkelhals (alle DEXA); QUS; QCT; Fraktur; Laborwerte für Vit.D3, Calcium, PTH, Osteocalcin und Crosslinks; Therapeutische Medikamente; Cortisonpräparate) und dann mit Hilfe von Kreuztabellen die verschiedenen Methoden gegenübergestellt. Die Qualität des Zusammenhangs wird anhand des Chiquadrat-Tests beurteilt.

Der Zusammenhang von Laborwerten und Knochendichte wird mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation getestet. Der Zusammenhang von Größen wie Medikation etc. wird mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben beurteilt.

Kriterium für die Ablehnung bzw. Beibehaltung der getesteten Hypothesen ist die berechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler ersten Art  $p$  die im Ergebnisteil jeweils angegeben wird.

Die Erfassung der gesamten Daten fand mit Microsoft ® Excel 2000 statt, die statistische Auswertung mit SSPS für Windows Version 11.5.

#### 5.4 Material

Der Achilles+ (in der vorliegenden Untersuchung verwendetes Gerät) ist ein Knochenultrasonometer, der mit Hochfrequenzschallwellen (Ultraschall) den Knochenzustand der Ferse (Calcaneus) misst. Ein Transducer auf der einen Seite des Fersenbades wandelt ein elektrisches Signal in eine Schallwelle um, die das Wasser und die Ferse des Patienten durchdringt. Ein anderer Transducer auf der gegenüberliegenden Seite des Fersenbades empfängt die Schallwelle und wandelt sie in ein elektrisches Signal um, dass dann vom Achilles+ Programm analysiert wird.

Die Ultraschallmessung dient zur Messung der physikalischen Knochenbeschaffenheit. Die beiden häufigsten Messmethoden sind Schallgeschwindigkeitsmessung (SOS in m/s) und Frequenzdämpfung (Breitband-Ultraschalldämpfung, BUA, in dB/MHz) einer Schallwelle. Wenn sie den Knochen durchdringt.

Die Eigenschaften des Ultraschalls können zusätzliche Erkenntnisse über die Knochenfestigkeit erbringen, welche durch die Dichtemessung allein nicht möglich wären.

Das Achilles+ System kombiniert die SOS- und BUA-Werte zu einem klinischen Messindex, dem Steifigkeitsindex. Dieser wurde in der vorliegenden Arbeit zu den folgenden Analysen heran gezogen.

Zur Bestimmung der Schallgeschwindigkeit (SOS) an der Ferse ist die Messung der Zeitspanne erforderlich, die eine Schallwelle zur Durchquerung der Ferse benötigt. Dieser Wert wird mit der Zeitspanne verglichen, die das Signal im leeren Wasserbad braucht. Als Durchlaufzeit wird die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Übertragung einer Pulswelle und dem Empfangsbeginn der zurückgeworfenen Welle bezeichnet. Die Zeitspanne wird mit der kristallgesetueerten Hochfrequenzuhr gemessen. Die Messgenauigkeit bei SOS beträgt etwa 4m/s in vivo. Ein typischer Wert der SOS in Trabekelknochen beträgt ~1520 m/s.

Bei der Breitband-Ultraschalldämpfung (BUA) wird eine Breitband-Ultraschallpulswelle durch den Knochen gesendet und die Abnahme der Intensität bei verschiedenen Frequenzen gemessen. Wenn eine Spannungsspitze in den Transducer gesendet wird, wird eine Schallwelle mit einem bestimmten Frequenzspektrum erzeugt. Mit diesem breiten Frequenzspektrum kann die Schalldämpfung bei verschiedenen Frequenzen ermittelt werden. Durch Subtraktion der Werte dieses Spektrums von dem Spektrum, das entsteht, wenn eine Schallwelle ein schwach dämpfendes Referenzmedium, wie beispielsweise Wasser,

durchdringt, wird der Nettodämpfungswert für jede Frequenz ermittelt. Anschließend wird eine Regressionslinie durch die Netto-Dämpfungskurve befindlichen Punkte gezogen, um die Dämpfungsneigung zu ermitteln (dB/MHz). Die Neigung der Regressionslinie ist der BUA-Wert.

Die BUA wird mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/MHz in vivo gemessen. Ein typischer Wert für die BUA im Trabekelknochen beträgt 110 db/MHz.

Der Steifigkeitsindex kombiniert BUA und SOS zu einem einzigen klinischen Index, der weniger Präzisionsfehler aufweist als eine einzelne Variable.

Dieser Index errechnet sich, indem aus den „normalisierten“ Werten von BUA und SOS jeweils die niedrigsten zu beobachtenden Werte (50dB/MHz und 1380m/Sek) subtrahiert und die Ergebnisse anschließend skaliert werden. Der Steifigkeitsindex ist die Summe der skalierten und normalisierten BUA- und SOS-Werte. Die Formel zur Verrechnung des Steifigkeitsindex als dimensionslose Zahl lautet wie folgt:

$$\text{Steifigkeitsindex} = (0,67 * \text{BUA} * \text{MHz} * \text{dB}^{-1} + 0,28 * \text{SOS} * \text{s} * \text{m}^{-1}) - 420$$

Der Steifigkeitsindex gibt das osteoporotisch bedingte Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen an, vergleichbar mit der Röntgenabsorptionsmessungen der Knochenmineraldichte (BMD) an der Wirbelsäule oder Hüfte.

Der Steifigkeitsindex wird als T-Wert verwendet, um den Arzt bei der Diagnose von Osteoporose in gleicher Weise zu unterstützen, wie die aus der Röntgenabsorptiometrie gewonnenen T-Werte.

Der Steifigkeitsindex weist bei älteren Frauen einen mit der Röntgenabsorptiometrie vergleichbaren Präzisionsfehler auf, wodurch der Index für die Überwachung von Knochenveränderungen besonders geeignet ist (Achilles + Handbuch).

Rosen et al. erstellten eine Regressionskurve nach Alter zur Berechnung der T- und Z-Werte: Der Steifigkeitsindex wurde aus 734 Testpersonen errechnet. Der Steifigkeitsindex zeigt eine altersbedingte Regression. Ein leichter Rückgang des Steifigkeitsindex beginnt etwa mit 35 Jahren, deshalb wurde als Referenzwert für junge erwachsene Frauen die Altersgruppe von 20-35 Jahren (n=214) zugrunde gelegt. Der Durchschnittswert betrug 99,9 mit einer Standardabweichung von 15,8. Aus diesen Werten wird der T-Wert errechnet (Rosen *et al.* 1998).

Laut Hans et al. ist der Steifigkeitsindex des QUS ein Indikator für das osteoporotisch bedingte Femurfrakturrisiko bei älteren Frauen. Er ist mit der in der Röntgenabsorptiometrie gemessenen Femur-BMD vergleichbar (Hans *et al.* 1996).



Das relative Risiko einer osteoporotischen Fraktur verdoppelte sich beinahe (1,9) bei einem Rückgang von 1 Standardabweichung vom Steifigkeitsindex, relativ zum Durchschnittswert der jeweiligen Altersgruppe (Thompson *et al.* 1998).

Nach Greenspan *et al.* sind die T-Werte aus dem Steifigkeitsindex funktional äquivalent zu den durch Röntgenabsorptiometrie der Ferse gemessenen Werte. Der Präzisionsfehler des Steifigkeitsindex ist mit dem Präzisionsfehler, wie er bei der BMD-Messung durch die Röntgenabsorptiometrie auftritt, zu vergleichen. Damit ist dieser Wert zu Überwachung von Knochenveränderungen geeignet (Greenspan *et al.* 1997).

Die DEXA-Messung erfolgte mit dem LUNAR DPX-System im Bereich der Lendenwirbelkörper 2-4 (L2-L4) anterior-posterior (ap) und seitlich, sowie im Bereich des Femurs am Schenkelhals (Neck).

Zur klinischen Beurteilung der Knochendichte wurde der dimensionslose t-Wert herangezogen. Der t-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen, geschlechtsgleichen, gesunden Personen im Alter von ungefähr 30 Jahren, d.h. zur Zeit der höchsten Knochendichte, der "peak bone mass". Hierbei stellt der t-Wert die gleiche Interpretation wie die alte Frakturschwelle dar (Liebchen 2004, Kanis *et al.* 1994; Wüster *et al.* 1998).

Der durchgeführte Scan liefert die Werte für die Knochendichte des Oberschenkelhalses (SH, Neck), des Ward'schen Dreiecks und des *Trochanter major*, der Lendenwirbelkörper 2-4 im seitlichen und a.p. Strahlengang. Dieser Scan für Oberschenkel, LWS a.p. und seitlich dauert jeweils ungefähr 2 Minuten. Die Röntgendosis für den Patienten beträgt beim schnellen Scanmodus (3000  $\mu$ A) ungefähr 2,4 mrem (Liebchen 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurde neben der Knochendichte der Lendenwirbelkörper 2-4 im seitlichen und a.p. Strahlengang die Knochendichte am Schenkelhals (Neck) in die Auswertungen einbezogen.

Die Vorbereitung des Patienten, die Kurzanleitung zur Messung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals sowie die Analyse des Scans sind im Anhang erläutert.

Im QCT erfolgte die Messung des Mittelwertes der trabekulären Substanz von LWK 1 bis 3, die T-Werte errechneten sich nach den Referenzwerten des Herstellers (Multislice CT von Toshiba (1999));

In den Tabellen, die die Ergebnisse wiedergeben, sind die Bezeichnungen für die Messverfahren und Messorte: ULTRA für Ultraschall an der Ferse, LWS2 4 ap bzw s für DEXA Messung an der Lendenwirbelsäule 2 bis 4 anterior posterior bzw. seitlich, NECK für DEXA Messung am Schenkelhals, ULTRA\_Q für qualitative Merkmale des Ultraschall an der Ferse, LWS2 4\_Q ap bzw s für qualitative Merkmale der DEXA Messung an der Lendenwirbelsäule 2 bis 4 anterior posterior bzw. seitlich, NECK für qualitative Merkmale der DEXA Messung am Schenkelhals, LAOSTEO für Labor Osteocalcin, THERMED für therapeutisch verabreichte Medikation.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Teilnehmerkollektiv und deskriptive Daten

Das Teilnehmerkollektiv bestand bei dieser Arbeit aus 182 Frauen sowie 38 Männern. Das entspricht einer Gruppe von 220 Patienten die einen Querschnitt der Patienten der Osteoporosesprechstunde der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen, darstellen.

In dem Teilnehmerkollektiv wurde nicht zwischen postmenopausalen Frauen oder Patienten mit sekundärer Osteoporose unterschieden. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, in wie weit die beiden Diagnosemethoden – DEXA und QUS – miteinander korrelieren.

Es wurde eine homogene Gruppe gebildet, in der alle untersuchten Merkmale zu finden waren.

Die Patienten waren im Durchschnitt 62,46 Jahre alt, hatten eine durchschnittliche Größe von 165 cm, wogen im Durchschnitt 68,4 kg und ihr durchschnittlicher Body-Mass-Index (BMI) betrug 25,16 kg/m<sup>2</sup>. Die jeweiligen Standardabweichungen können Tabelle 6.1 entnommen werden.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Alter</b>	220	18	94	62	14,014
<b>Größe</b>	219	148	190	164	7,46925
<b>Gewicht</b>	219	45	120	68	13,50237
<b>BMI</b>	219	17	41	25,16	4,398

**Tabelle 6.1** Übersicht über Patientenkollektiv

Im Quantitativen Ultraschall (QUS) konnten 219 Messwerte analysiert werden. Der Mittelwert des Steifigkeitsindex beträgt 78,47, die Standardabweichung 18,48. Aus diesen Werten lässt sich auch die 5% und 95% Perzentile berechnen; so liegen 90% des gemessenen Steifigkeitsindex zwischen 48 und 112. Der Standardfehler beträgt 1,25. Der Mittelwert des vom Gerät berechneten T-Scores beträgt -1,65, die Standardabweichung 1,43. 90% des T-Scores des QUS (5% und 95% Perzentile) liegen zwischen -4,1 und 0,95. Der Standardfehler beträgt 0,10.

Statistiken						
		Steifigkeit	KnochendichteLWSap	KnochendichteLWSseit	KnochendichteNeck	KnochendichteQCT
N	Gültig	219	199	153	208	43
	Fehlend	1	21	67	12	177
Mittelwert		78,47	1,00907	,44115	,83009	73,633
Standardfehler des Mittelwertes		1,248	,015139	,017011	,010049	4,1883
Median		77,00	1,01100	,41000	,81600	68,500
Standardabweichung		18,476	,213559	,210411	,144932	27,4647
Varianz		341,351	,046	,044	,021	754,307
Spannweite		99	1,514	1,032	,965	122,7
Minimum		35	,132	,048	,370	20,8
Maximum		134	1,646	1,080	1,335	143,5
Perzentile	5	48,00	,68700	,16410	,59170	35,720
	95	112,00	1,33800	,90430	1,07435	129,440

**Tabelle 6.2** Übersicht über die Knochendichtewerte von QUS, DEXA und QCT

In der Analyse der Knochendichtemessung ( $\text{g/cm}^2$ ) der ap Lendenwirbelsäule konnten 199 Messwerte analysiert werden. Der Mittelwert der Knochendichte beträgt 1,01, die Standardabweichung 0,21. Aus diesen Werten lässt sich auch die 5% und 95% Perzentile berechnen; so liegen 90% der gemessenen Knochendichte zwischen 0,69 und 1,34. Der Standardfehler beträgt 0,02. Bei der Berechnung des T-Scores konnten nur 194 Werte analysiert werden. Dies entsteht durch das Fehlen eines T-Scores für Männer. Der Mittelwert des vom Gerät berechneten T-Scores beträgt -1,35, die Standardabweichung 1,60. 90% des

DEXA LWS ap T-Scores (5% und 95% Perzentile) liegen zwischen -3,84 und 1,33. Der Standardfehler beträgt 0,11.

In der Analyse der Knochendichtemessung ( $\text{g/cm}^2$ ) der seitlichen Lendenwirbelsäule konnten 153 Messwerte analysiert werden. Der Mittelwert der Knochendichte beträgt 0,44, die Standardabweichung 0,21. Aus diesen Werten lässt sich auch die 5% und 95% Perzentile berechnen; so liegen 90% der gemessenen Knochendichte zwischen 0,16 und 0,94. Der Standardfehler beträgt 0,02. Bei der Berechnung des T-Scores konnten nur 135 Werte analysiert werden. Dies entsteht durch das Fehlen eines T-Scores für Männer. Der Mittelwert des vom Gerät berechneten T-Scores beträgt -1,97, die Standardabweichung 1,54. 90% des DEXA LWS seitlich T-Scores (5% und 95% Perzentile) liegen zwischen -4,33 und 1,04. Der Standardfehler beträgt 0,13.

In der Analyse der Knochendichtemessung ( $\text{g/qcm}$ ) des Schenkelhalses konnten 208 Messwerte analysiert werden. Der Mittelwert der Knochendichte beträgt 0,83, die Standardabweichung 0,14. Aus diesen Werten lässt sich auch die 5% und 95% Perzentile berechnen; so liegen 90% der gemessenen Knochendichte zwischen 0,59 und 1,07. Der Standardfehler beträgt 0,10. Bei der Berechnung des T-Scores konnten nur 205 Werte analysiert werden. Dies entsteht durch das Fehlen eines T-Scores für Männer. Der Mittelwert des vom Gerät berechneten T-Scores beträgt -1,34, die Standardabweichung 1,20. 90% des DEXA T-Scores am Schenkelhals (5% und 95% Perzentile) liegen zwischen -3,18 und 0,69. Der Standardfehler beträgt 0,08.

Statistiken						
		TScoreQUS	TScoreLWSap	TScoreLWSseit	TScoreNeck	TScoreQCT
N	Gültig	219	197	135	205	43
	Fehlend	1	23	85	15	177
Mittelwert		-1,6474	-1,3461	-1,9739	-1,3407	-3,5565
Standardfehler des Mittelwertes		,09646	,11388	,13224	,08385	,15931
Median		-1,7600	-1,3900	-2,1300	-1,4600	-3,7100
Standardabweichung		1,42742	1,59835	1,53644	1,20048	1,04469
Varianz		2,038	2,555	2,361	1,441	1,091
Spannweite		7,62	8,36	7,11	7,90	4,15
Minimum		-5,01	-4,86	-5,22	-5,08	-5,11
Maximum		2,61	3,50	1,89	2,82	-,96
Perzentile	5	-4,1000	-3,8390	-4,3340	-3,1800	-5,0700

Statistiken						
		TScoreQUS	TScoreLWSap	TScoreLWSseit	TScoreNeck	TScoreQCT
N	Gültig	219	197	135	205	43
	Fehlend	1	23	85	15	177
Mittelwert		-1,6474	-1,3461	-1,9739	-1,3407	-3,5565
Standardfehler des Mittelwertes		,09646	,11388	,13224	,08385	,15931
Median		-1,7600	-1,3900	-2,1300	-1,4600	-3,7100
Standardabweichung		1,42742	1,59835	1,53644	1,20048	1,04469
Varianz		2,038	2,555	2,361	1,441	1,091
Spannweite		7,62	8,36	7,11	7,90	4,15
Minimum		-5,01	-4,86	-5,22	-5,08	-5,11
Maximum		2,61	3,50	1,89	2,82	-,96
	5	-4,1000	-3,8390	-4,3340	-3,1800	-5,0700
	95	,9500	1,3340	1,0380	,6900	-1,4540

**Tabelle 6.3** Übersicht über die T-Scores von QUS, DEXA und QCT

Im QCT konnten 43 Messwerte berücksichtigt werden. Der Mittelwert der Knochendichte (mg/cc) beträgt 73,63, die Standardabweichung 27,46. Aus diesen Werten lässt sich auch die 5% und 95% Perzentile berechnen; so liegen 90% des gemessenen Steifigkeitsindex zwischen 35,72 und 129,44. Der Standardfehler beträgt 4,19. Der Mittelwert des vom Gerät berechneten T-Scores beträgt -3,56, die Standardabweichung 1,04. 90% des T-Scores des QCT (5% und 95% Perzentile) liegen zwischen -5,07 und -1,45. Der Standardfehler beträgt 0,16.

Weitere deskriptive Statistik kann aus den Tabellen 6.2 und 6.3 entnommen werden.

## 6.2 Vergleich der reinen Messwerte zwischen DEXA und QUS

Zu Beginn war folgende Fragestellung interessant: „Sind die Ergebnisse von DEXA-Messungen und QUS-Messungen vergleichbar? Oder ist ein solcher Vergleich unzulässig, da die angegebenen T-Scores nicht die gleiche Maßeinheit für den T-Score benutzen.“

Dass diese normalverteilten Parameter zusammenhängen, ist nachgewiesen, es stellt sich die Frage nach der Qualität des Zusammenhangs. In einem nächsten Schritt wurde die Lineare Regression nach Pearson angewandt.

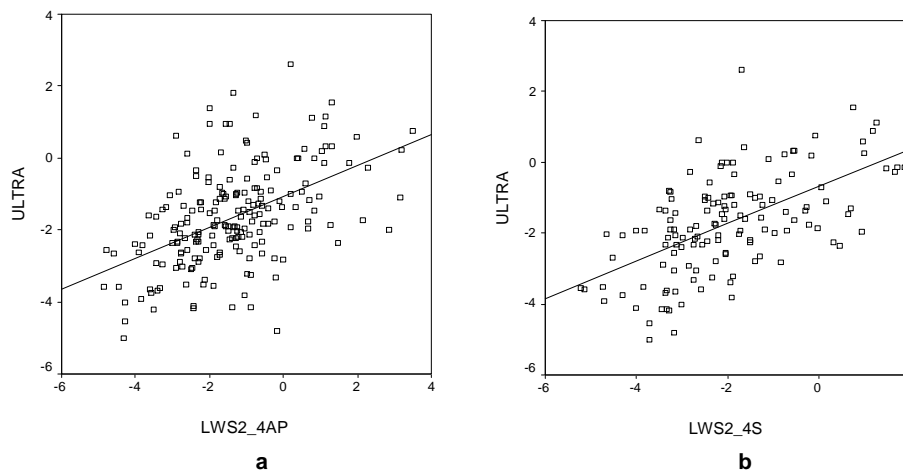
Verglichen wurden hier jeweils alle Messwerte untereinander, wie in Tabelle 6.2 zu sehen ist.

	ULTRA	LWS2-4AP	LWS2 4S	NECK
<b>ULTRA</b> Korrelation nach Pearson	1	,500"	,586"	,534"
Signifikanz (2-seitig)	.	,000	,000	,000
N	219	196	134	204
<b>LWS2 4AP</b> Korrelation nach Pearson	,500"	1	,703"	,638"
Signifikanz (2-seitig)	,000	.	,000	,000
N	196	197	134	191
<b>LWS2 4S</b> Korrelation nach Pearson	,586"	,703*	1	,605"
Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	.	,000
N	134	134	135	131
<b>NECK</b> Korrelation nach Pearson	,534"	,638"	,605"	1
Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	.
N	204	191	131	205

". Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

**Tabelle 6.3** Korrelationen der einzelnen Knochendichtemesswerte untereinander<sup>1</sup>

Die Korrelation zwischen Ultraschall und der a.p. LWS Werten von L2-4 beträgt 0,500. Ein Vergleich zwischen den seitlichen LWS-Werten und Ultraschall zeigt eine Korrelation von 0,586. Daraus wird deutlich, dass diese Korrelation mehr vom Zufall abhängt, als dass sie vergleichbar wäre. Besonders gut ist dies auf der untenstehender Graphik (Abbildung 6.1) zu erkennen.



**Abbildung 6.1a** Streudiagramm von Ultraschallmessung und DEXA-Messung an der frontalen Wirbelsäule

**Abbildung 6.1b** Streudiagramm von Ultraschallmessung und DEXA-Messung an der seitlichen Wirbelsäule

<sup>1</sup> Korrelationskoeffizient 1, Signifikanz 0: in diesen Fall liegt eine zufällige Streuung der beiden Methoden vor. Korrelation 0 und Signifikanz 1: In dem Fall liegt einen absolut deterministischen Zusammenhang vor. Den Korrelationskoeffizienten bezeichnet man mit  $r$ , Signifikanz mit  $r^2$ . Eine Korrelation gleich 1 mit Signifikanz=1 bedeutet Zufall, eine Korrelation kleiner 0,05 bedeutet stochastischer Trend.

Der Trend zu einer linearen Verlaufsform ist gegeben, nur weichen die einzelnen Punkte stark von einer gedachten Geraden ab. Das wiederum bedeutet, dass ein Trend in Bezug auf den Zusammenhang zwischen DEXA- Messwerten sowie Ultraschall gegeben ist. Allerdings weichen die Messwerte zu stark von einander ab, so dass eine sichere alleinige Diagnosestellung nur nach Messung mit QUS nicht sinnvoll wäre.

Nimmt man den Korrelationskoeffizienten zum Quadrat, bekommt man den Bestimmtheitsmaß. Je höher der Korrelationskoeffizient, desto höher auch das Quadrat. In der vorliegenden Untersuchung ergeben sich folgende Werte:

LWS seitlich / Ultraschall:

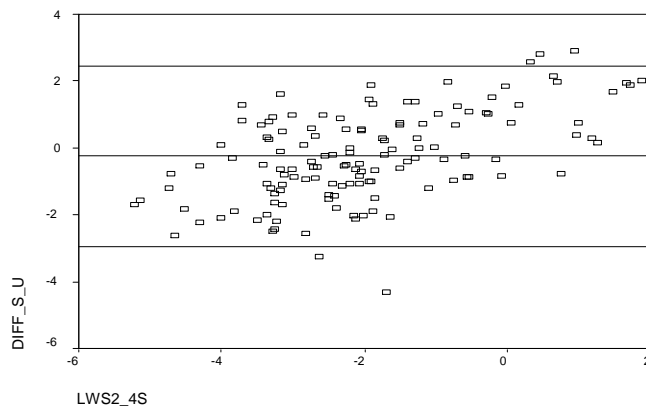
$$- r = 0,586 \quad r^2 = 0,25$$

LWS a.p. / Ultraschall:

$$- r = 0,500 \quad r^2 = 0,25$$

Das bedeutet, die Varianz des einen Wertes ist zu diesem Prozentsatz (hier 25%) durch die Varianz des anderen erklärt.

Des Weiteren wurde die sogenannte Bland-Altman-Darstellung hinzu gezogen. Sie ist eine deskriptive Darstellung eines Methodenvergleiches. Hier wurde die Differenz zwischen dem Knochendichtemesswert im DEXA der seitlichen LWS und dem Knochendichte-Ultraschallmesswert gebildet. 134 Differenzen konnten hier berechnet werden, das Minimum lag bei -4,31, das Maximum bei 2,91. Der Mittelwert, der hier zugleich auch systematische Fehler ist, betrug -0,25 und die Standardabweichung, auch zufälliger Fehler, betrug 1,34. Die untenstehende Graphik zeigt die Differenz der beiden Methoden und ihr 95% Streubereich bezogen auf die Größenordnung.



**Abbildung 6.2** Streudiagramm: Knochendichte der seitlichen LWS sowie der Differenz von Knochendichte der seitlichen LWS und Ultraschall.

### 6.3 Qualitative Analyse von QUS und DEXA

Eine weitere Fragestellung war, ob die gemessenen Werte das gleiche Endergebnis, also normalen Knochen, Osteopenie oder Osteoporose zeigten.

Der Einfachheit halber wurden folgende Kategorien gebildet:

- normal – grün – 1
- osteopenisch – gelb – 2
- osteoporotisch – rot – 3

Danach wurden die Werte mit Hilfe einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Die Qualität ist anhand des Gamma-Koeffizienten beurteilt worden.

Sollten die Rohwerte nicht übereinstimmen, jedoch die qualitativen Merkmale, dann müsste dies in der untenstehenden Kreuztabellen zu sehen sein.

Es ist ersichtlich, dass auch hier wieder ein Trend besteht.

Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang der beiden normalverteilten Parameter, fraglich ist jedoch die Qualität.

Für die drei Kreuztabellen (Tabellen 6.3-6.4) bedeutet das im Einzelnen:



		LWSAP Q			Gesamt
		Grün	Gelb	Rot	
ULTRA_Q	Grün	34= <b>63%</b>	17=31%	3=6%	54=100%
	Gelb	31=33%	43= <b>46%</b>	19=20%	93=100%
	Rot	9=18%	17=35%	23= <b>47%</b>	49=100%
	Gesamt	74	77	45	196

**Tabelle 6.5** Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung an der frontalen LWS (LWSAP Q)

Das beste Ergebnis im Vergleich der qualitativen Merkmale zwischen QUS- und LWS ap DEXA-Messung erzielen die normalen Knochendichtewerte mit 63%. Das extreme Ergebnis grün/rot kommt hier mit nur 6% vor. Ein anderes Bild zeigt sich jedoch bei den weiteren Vergleichen, wo keine eindeutige Mehrheit unter den qualitativen Merkmalen besteht. 46% für gelb/gelb und daneben 33% für grün/gelb bzw. 20% für gelb/rot geben kein eindeutiges Ergebnis wieder, ähnliches gilt für rot/rot.

		LWSS Q			Gesamt
		Grün	Gelb	Rot	
ULTRA_Q	Grün	17= <b>46%</b>	15=41%	5=13%	37=100%
	Gelb	14=23%	25= <b>40%</b>	23=37%	62=100%
	Rot	1=3%	9=26%	25= <b>71%</b>	35=100%
	Gesamt	32	49	53	134

**Tabelle 6.6** Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung an der seitlichen LWS (LWSS Q)

Im Vergleich der qualitativen Merkmale von Ultraschall und seitlicher Messung der LWS im DEXA ergeben sich ähnliche Konstellationen wie zwischen Ultraschall und LWS ap. Bestes Ergebnis erzielt hier der Vergleich rot/rot mit 71% und dem extremen Wert von rot/grün mit nur 3%. Die anderen Ergebnisse von 46% (grün/grün) und 40% (gelb/gelb) geben auch hier kein eindeutiges Bild wieder. Der extreme Wert von grün/rot beträgt hier 13%.

		NECK Q			Gesamt
		Grün	Gelb	Rot	
ULTRA_Q	Grün	33= <b>59%</b>	21=38%	2=3%	56=100%
	Gelb	29=31%	56= <b>60%</b>	8=9%	93=100%
	Rot	5=9%	30=55%	20= <b>36%</b>	55=100%
	Gesamt	67	107	30	204

**Tabelle 6.7** Kreuztabelle aus qualitativer Ultraschallmessung (ULTRA Q) und qualitativer DEXA-Messung am Schenkelhals (NECK Q)

Als letzter Vergleich in der Kreuztabelle Ultraschall und Schenkelhals (Neck) zeigt sich zweimal eine Mehrheit: grün/grün mit 59% und gelb/gelb mit 60%. Besonders der extreme Wert grün/rot mit 3% ist sehr niedrig. Ein Trend zwischen den beiden Messmethoden ist erkennbar. Allerdings zeigt der Vergleich rot/rot, dass es nicht immer zu einer Mehrheit reicht: rot/rot mit 36% ist weniger vertreten als rot/gelb mit 55%. Der extreme Wert von rot/grün ist mit 9% sehr hoch.

Falsch negativ wären in dieser Untersuchung die Kombination von einem Osteoporosewert (=rot) im DEXA und einer normalen Knochendichte (=grün) im QUS, da zur Zeit das DEXA immer noch der Goldstandard ist und hier von „dem“ richtigen Wert ausgegangen werden muss. Dabei zeigt sich folgendes Ergebnis:

Im DEXA als krank und im Ultraschall als gesund eingestuft werden in der LWS seitlich Aufnahme 3,7%, in der LWS ap-Aufnahme 1,5% und in der Schenkelhals-Aufnahme 1%.

Der Gamma-Koeffizient gibt die Qualität untereinander an. Am stärksten ist er bei LWSap-LWS seitlich (0,833). Er ist zusätzlich zur Kreuztabelle zu sehen.

	Gammakoeffizient
<b>Methoden</b>	
UltraschallQ*LWSapQ	0,550
UltraschallQ*LWSsQ	0,632
UltraschallQ*NeckQ	0,641
LWSapQ*LWSsQ	<b>0,833</b>
LWSapQ*NeckQ	0,721
LWSsQ*NeckQ	0,767

**Tabelle 6.8** Gammakoeffizient der verschiedenen qualitativen Werte der Knochendichtemessungen

#### 6.4 Zusammenhang von Vitamin D3 und Knochendichte

Weiterhin wurde untersucht, ob es Hinweise dafür gibt, dass ein erniedrigter Serum-Vitamin-D3-Spiegel mit einer erniedrigten Knochendichte zusammenhängt.

Dazu wurde eine Kreuztabelle erstellt und der Chi-Quadrat-Test heran gezogen. Folgende Tabelle soll Aufschluss über die Korrelation zwischen Vitamin-D3 und Knochendichte geben:

					Gesamt
		erniedrigt	normal	erhöht	
<b>LWSS_Q</b>	Grün	12	13	0	25
% von LWSS_Q		48,0%	<b>52,0%</b>	,0%	100,0%
	Gelb	16	22	1	39
% von LWSS_Q		41,0%	56,4%	2,6%	100,0%
	Rot <sup>++</sup>	13	32	0	45
% von LWSS_Q		<b>28,9%</b>	<b>71,1%</b>	,0%	100,0%
	Gesamt	41	67	1	109
% von LWSS_Q		37,6%	61,5%	,9%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	4,751 <sup>a</sup>	4	<b>,314</b>

**Tabelle 6.9** Kreuztabelle zwischen qualitativen DEXA Messung der seitlichen LWS und Vitamin D3 (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

Als Knochendichtemesswert wurde der Wert von LWS seitlich 2-4 herangezogen, da er in der täglichen ärztlichen Tätigkeit derjenige ist, der am aussagekräftigsten in Bezug auf die Osteoporose ist.

Hier entspricht „1“ einer normalen Knochendichte, bzw. dem Bereich „grün“, „2“ bedeutet Osteopenie bzw. „gelber“ Bereich und „3“ Osteoporose bzw. „roter“ Bereich.

Die Laborparameter wurden in „1“ (erniedrigter Spiegel), „2“ (normaler Spiegel) und „3“ (erhöhter Spiegel) eingeteilt.

Ein erniedrigter Spiegel müsste also nach dem vorausgegangenem mit einer erniedrigten Knochendichte einher gehen. Aus obenstehender Tabelle ist Folgendes zu entnehmen:

Mehr als die Hälfte aller Messungen, unabhängig von einer hohen bzw. niedrigen Knochendichte haben einen normalen Vitamin D3 Spiegel im Serum. 28,9% der Patienten mit einer Knochendichte im „roten“ Bereich zeigen einen erniedrigten Laborwert an. 71,1% haben einen normalen Serum-Spiegel an Vitamin D3. Ähnlich sieht es im Bereich der

Osteopenie aus: 41,0% der Patienten mit einem erniedrigten Vitamin D3 Spiegel bzw. 56,4% mit einem normalen Serum Spiegel haben laut DEXA eine Osteopenie.

52% der Patienten mit einer normalen Knochendichte haben auch einen normalen Vitamin D3-Spiegel.

Im Vergleich zwischen Vitamin D3 und Knochendichte in der DEXA-LWS Aufnahme ergibt sich Folgendes:

Bei einer berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,31$  lässt sich kein Zusammenhang zwischen Vitamin D3 und Knochendichte feststellen.

Den Vergleich zwischen Vitamin D3 und Steifigkeit wurde auch mit Hilfe der Messwerte aus dem Ultraschall durchgeführt. Unten stehende Tabelle zeigt diesen Vergleich.

					Gesamt
		erniedrigt	normal	erhöht	
<b>ULTRA_Q</b>	Grün	22	25	0	47
% von ULTRA_Q		<b>46,8%</b>	<b>53,2%</b>	,0%	100,0%
	Gelb	27	55	1	83
% von ULTRA_Q		<b>32,5%</b>	<b>66,3%</b>	1,2%	100,0%
	Rot	16	33	1	50
% von ULTRA_Q		<b>32,0%</b>	<b>66,0%</b>	2,0%	100,0%
	Gesamt	65	113	2	180
% von ULTRA_Q		36,1%	62,8%	1,1%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	3,834 <sup>a</sup>	4	<b>,429</b>

**Tabelle 6.10** Kreuztabelle zwischen qualitativen Ultraschallmessung und Vitamin D3 (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

32 % der Patienten mit Osteoporose und 32,5% der Patienten mit Osteopenie haben einen erniedrigten Vitamin D3 Spiegel. Hingegen liegen 66,0% bzw. 66,3% der Patienten mit Osteoporose bzw. Osteopenie im Normwertbereich des Laborwertes.

Zu 46,8% hat ein Patient mit einem normalen Steifigkeitsindex einen erniedrigten Laborwert, sowie 53,2% der Patienten liegen mit einem normalen Steifigkeitsindex im Normbereich.

Im Vergleich zwischen Vitamin D3 und Knochendichte im QUS ergibt sich Folgendes:

Bei einer berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,43$  lässt sich kein Zusammenhang zwischen Vitamin D3 und Steifigkeitsindex feststellen.

Im Vergleich mit der Knochendichtemessung per DEXA zeigen sich kaum Unterschiede: jeweils mehr als 50% der Patienten der verschiedenen Knochendichtebereiche haben einen Vitamin D3 Spiegel im Normbereich.

Im Ultraschall haben 32,5% der Patienten mit einer Osteopenie einen erniedrigten Vitamin D3-Serumspiegel; in der Röntgenabsorptiometrie-Messung sind es 41,0%.

### 6.5 Zusammenhang von Parathormon und Knochendichte

Im Folgenden ist die Kreuztabelle und der Chi-Quadrat-Test dargestellt.

					Gesamt
		erniedrigt	normal	erhöht	
LWSS_Q	Grün	2	23	3	28
% von LWSS_Q		7,1%	<b>82,1%</b>	10,7%	100,0%
	Gelb	1	35	6	42
% von LWSS_Q		2,4%	<b>83,3%</b>	<b>14,3%</b>	100,0%
	Rot	1	41	4	46
% von LWSS_Q		2,2%	<b>89,1%</b>	<b>8,7%</b>	100,0%
	Gesamt	4	99	13	116
% von LWSS_Q		3,4%	85,3%	11,2%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seitig
Chi-Quadrat nach Pearson	2,215 <sup>a</sup>	4	<b>.696</b>

**Tabelle 6.11** Kreuztabelle zwischen der qualitativen DEXA Messung der seitlichen LWS und PTH (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

Aus der Tabelle geht hervor, dass ein Patient mit einer normalen Knochendichte zu 82,1% einen PTH-Wert im Normbereich aufweist. Hingegen zu 10,7% einen erhöhten und zu 7,1% einen erniedrigten PTH-Blut-Spiegel. Ähnlich sieht es zwischen Osteopenie, Osteoporose, sowie PTH-Normwert aus. Dort liegen die prozentualen Anteile bei 83,3% und 89,1%. Hingegen haben 14,3% und 8,7% der Patienten mit Osteopenie und Osteoporose einen erhöhten PTH-Spiegel im Blut.

Im Vergleich des Chi-Quadrat-Test zwischen Parathormon-Spiegel und Steifigkeitsindex im QUS ergibt sich hier Folgendes:

Bei einer berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,70$  lässt sich kein Zusammenhang zwischen Parathormon und Knochendichte feststellen.

Tabelle 6.10 soll den Zusammenhang von Parathormon und Knochendichte, gemessen im QUS, darstellen.

					Gesamt
		Erniedrigt	Normal	Erhöht	
<b>ULTRA_Q</b>	Grün	0	48	3	51
% von ULTRA_Q		0%	<b>94,1%</b>	5,9%	100,0%
	Gelb	6	69	10	85
% von ULTRA_Q		<b>7,1%</b>	<b>81,2%</b>	<b>11,8%</b>	100,0%
	Rot	1	45	5	51
% von ULTRA_Q		2,0%	<b>88,2%</b>	<b>9,8%</b>	100,0%
	Gesamt	7	162	18	187
% von ULTRA_Q		3,7%	86,6%	9,6%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	6,623 <sup>a</sup>	4	<b>.157</b>

**Tabelle 6.12** Kreuztabelle zwischen der qualitativen Ultraschall-Messung und PTH (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

Einen normalen PTH-Blut-Spiegel haben jeweils 94,1% im „grünen“, 81,2% im „gelben“ und 88,2% im „roten“ Bereich.

Besonders interessiert jedoch der Anteil der Patienten mit einem verminderten T-Score (Osteopenie/gelb oder Osteoporose/rot) und einem gleichzeitig erhöhten PTH-Spiegel (im Blut). Aus Tabelle 6.10 ist zu entnehmen, dass 11,8% der Patienten mit einer Osteopenie und 9,8% der Patienten mit einer Osteoporose weisen einen erhöhten PTH-Spiegel im Blut aufweisen.

Aus der Tabelle heraus sticht ebenfalls der Anteil derer, die eine Osteopenie haben und gleichzeitig einen erniedrigten Laborwert haben: 7,1%.

Der Chi-Quadrat-Test kam auch hier zum Einsatz. Bei einer berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,16$  lässt sich kein Zusammenhang zwischen PTH und Knochendichte feststellen.

## 6.6 Zusammenhang von Osteocalcin und Knochendichte

Im Folgenden der Vergleich zwischen Osteocalcin und der Knochendichte, gemessen in der Röntgenabsorptiometrie.

					Gesamt
		Erniedrigt	Normal	Erhöht	
<b>LWSS_Q</b>	Grün	0	3	0	3
% von LWSS_Q		0%	<b>100,0%</b>	0%	100,0%
	Gelb	1	6	2	9
% von LWSS_Q		<b>11,1%</b>	66,7%	<b>22,2%</b>	100,0%
	Rot	1	3	1	5
% von LWSS_Q		<b>20,0%</b>	60,0%	<b>20,0%</b>	100,0%
	Gesamt	2	12	3	17
% von LWSS_Q		11,8%	70,6%	17,6%	100,0%

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	1,763 <sup>a</sup>	4	<b>,779</b>

**Tabelle 6.13** Kreuztabelle zwischen der qualitativen DEXA-Messung der seitlichen LWS und Osteocalcin (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

Als erstes fällt auf, dass Patienten mit einer normalen Knochendichte zu 100% einen normalen Osteocalcin Spiegel im Blut haben. Ein gesteigerter Osteocalcin-Spiegel im Blut ist Marker für einen gesteigerten Knochenaufbau (s.o.). Allerdings haben 22,2% und 20,0% der Patienten mit Osteopenie und Osteoporose einen erhöhten Laborwert.

Hingegen haben 11,1% bzw. 20,0% der Patienten mit Osteopenie bzw. Osteoporose einen erniedrigten Osteocalcin-Blutspiegel.

Der Chi-Quadrat-Test kam auch hier zum Einsatz. Bei einer berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,78$  lässt sich kein Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Knochendichte feststellen.

Der zweite Vergleich zwischen Osteocalcin und T-Score, gemessen im QUS, zeigt folgende Ergebnisse:

		LAOSTEO			Gesamt
		Erniedrigt	Normal	Erhöht	
<b>ULTRA O</b>	Grün	0	5	0	5
% von ULTRA_Q		0%	<b>100,0%</b>	0%	100,0%
	Gelb	0	9	6	15
% von ULTRA_O		0%	60,0%	<b>40,0%</b>	100,0%
	Rot	1	1	1	3
% von ULTRA_Q		<b>33,3%</b>	33,3%	<b>33,3%</b>	100,0%
	Gesamt	1	15	7	23
% von ULTRA_Q		4,3%	65,2%	30,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	10,105 <sup>a</sup>	4	<b>,039</b>

**Tabelle 6.14** Kreuztabelle zwischen der qualitativen Ultraschall-Messung und Osteocalcin (Laborparameter) sowie Chi-Quadrat-Test

Es fällt auf, dass 100% der Patienten mit normalem T-Score einen normalen Osteocalcin-Spiegel haben. 40,0% bzw. 33,3% der Patienten mit einem verminderten T-Score weisen einen erhöhten Laborwert im Blut auf. 33,3% der Patienten mit Osteoporose haben einen erniedrigten Osteocalcin- Blut- Spiegel.

Der Chi-Quadrat-Test kam auch hier zum Einsatz. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 0,039. Damit könnte hier ein Zusammenhang bestehen.

### 6.7 Zusammenhang von Crosslinks und Knochendichte

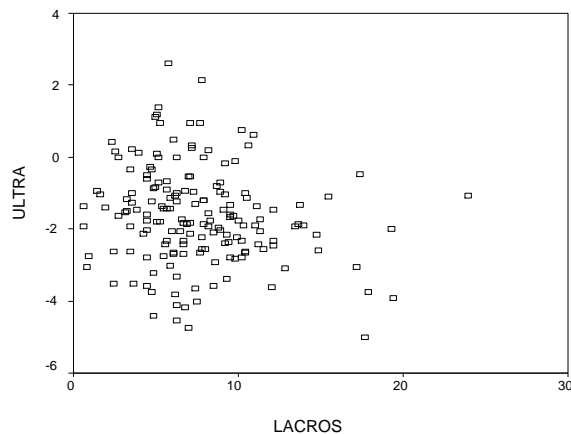
Es stellt sich die Frage, ob ein erhöhter Crosslinkspiegel im Urin mit einer verminderten Knochendichte aufgrund von erhöhtem Knochenabbau einhergeht? Eine weitere Frage war, ob die zwei Parameter - Knochendichte und Crosslinks – miteinander korrelieren.



In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag keine Abweichungen des Laborwertes von Crosslinks im Urin zum Normwert vor. Dies bedeutet, dass jeweils 100% der Patienten eines Knochendichtebereichs einen normalen Crosslink- Urin- Spiegel aufweisen.

Der Chi-Quadrat-Test konnte hier nicht angewendet und auch keine Statistiken berechnet werden, da der Laborwert für Crosslinks eine Konstante ist.

Gleiche Ergebnisse zeigte der Vergleich zwischen dem Laborwert Crosslink und der Knochendichte gemessen im Ultraschall. Auch hier erreichen alle Patienten den Normwert für Crosslinks im Urin. Auch konnte der Chi-Quadrat-Test nicht angewendet werden.



**Abbildung 6.3** Streudiagramm von Laborwert „Crosslinks“ und Knochendichte in der Ultraschallmessung

In der Abbildung 6.3 ist ein leichter Trend zu beobachten, dass mit zunehmenden Crosslinks der t-Score abnimmt. Das wiederum bedeutet, dass der Laborwert Crosslink und die Knochendichte im Zusammenhang zueinander stehen.

### 6.8 Zusammenhang von Osteoporosemedikation und Knochendichte

Anhand einer Kreuztabelle und des Chi-Quadrat-Test soll deutlich werden, inwiefern Patienten, die eine osteoporosespezifische (sprich antiosteoporotische Therapie) Therapie bekommen, höhere Knochendichtewerte aufweisen.

Der Vergleich fand zwischen bereits bestehender Osteoporosemedikation des Patienten und der Knochendichte, gemessen im DEXA (LWS 2-4 seitlich) und QUS (Calcaneus), statt.

		LWSS Q			Gesamt
		1	2	3	
<b>THERMED</b>	<b>1</b>	17	27	26	70
% von THERMED		<b>24,3%</b>	38,6%	<b>37,1%</b>	100,0%
	<b>2</b>	12	21	20	53
% von THERMED		<b>22,6%</b>	39,6%	<b>37,7%</b>	100,0%
	<b>Gesamt</b>	29	48	46	123
% von THERMED		23,6%	39,0%	37,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seiti
Chi-Quadrat nach Pearson	,046 <sup>a</sup>	2	,977

**Tabelle 6.15** Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test zwischen Osteoporosemedikation (THERMED) und Knochendichtemessung im DEXA (LWS 2-4 seitlich)<sup>2</sup>

Aus der Kreuztabelle geht hervor, dass Patienten die eine Osteoporosemedikation bekommen fast genau gleiche Prozentwerte in Bezug auf die Verteilung in die einzelnen Knochendichtebereiche haben wie die Patienten ohne spezifische Osteoporosetherapie. 37,7% der Patienten ohne medikamentöse Therapie haben eine Knochendichte im Osteoporosebereich. Fast genauso viele Patienten bekommen eine Therapie, liegen aber mit 37,1% im „roten“ Bereich. Ohne medikamentöse Therapie haben 22,6% der Patienten eine normale Knochendichte, Patienten mit osteoporosespezifischer Medikation haben zu 24,3% eine Knochendichte im „grünen“ Bereich. Ähnliche Ergebnisse waren für den Osteopeniebereich zu erkennen: 38,6% mit Medikamenten zu 39,6% ohne medikamentöse Therapie, haben eine Osteopenie.

<sup>2</sup> Zur Zeichen-/Symbolerklärung: „Thermed 1“ bedeutet: Einnahme von therapeutisch genutzten Medikamente, „Thermed 2“ bedeutet keine Einnahme von therapeutisch genutzten Medikamenten. „LWS/Ultra 1“ bedeutet grüner Bereich/ SD>-1, „LWS/Ultra 2“ bedeutet gelber Bereich/ SD -1>x>-2,5, „LWS/Ultra 3“ bedeutet SD<-2,5.

In Tabelle 6.13 angegebener Test zeigt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,98. Damit lässt sich kein Zusammenhang zwischen Medikamenten zur Therapie und einer veränderten Knochendichte im DEXA ersehen.

Im Vergleich Ultraschall gegen Osteoporosemedikation ergibt sich folgende Kreuztabelle:

	ULTRA Q			Gesamt
	1	2	3	
<b>THERMED 1</b>	33	56	30	119
% von THERMED	27,7%	47,1%	25,2%	100,0%
<b>2</b>	27	33	20	80
% von THERMED	33,8%	41,3%	25,0%	100,0%
Gesamt	60	89	50	199
% von THERMED	30,2%	44,7%	25,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz 2-seitig
Chi-Quadrat nach Pearson	<sup>a</sup>	2	,626

**Tabelle 6.16** Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test zwischen therapeutisch genutzter Medikamente gegen Osteoporose und Knochendichtemessung im QUS (Calcaneus)

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass 33,8% der nicht medikamentös behandelten Patienten eine normale Knochendichte aufweisen, hingegen 41,3% sowie 25,0% eine Osteopenie bzw. Osteoporose aufweisen. Patienten mit medikamentöser Behandlung liegen zu 27,7 % im Normbereich für eine normale Knochendichte. 47,1% hingegen liegen im gelben, 25,2% im roten Bereich.

In Tabelle 6.14 angegebener Chi-Quadrat-Test zeigt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,626. Der Vergleich hängt damit eher vom Zufall ab.

### 6.9 Vergleich der Knochendichte im DEXA und QUS zum QCT

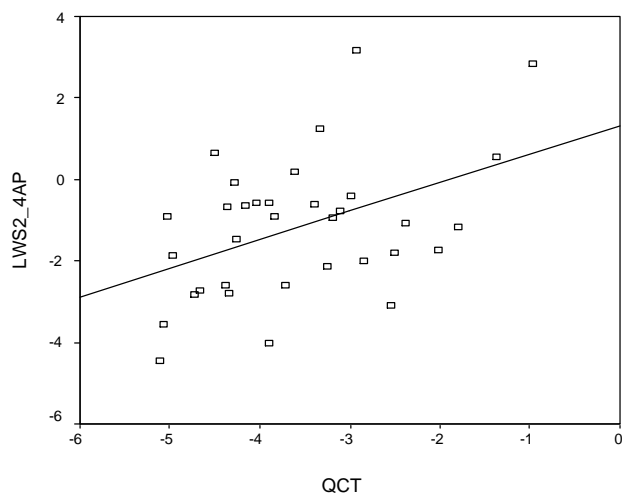
Abschließend wurde der Fragestellung nachgegangen, inwiefern die Ergebnisse aus DEXA, QUS und QCT vergleichbar sind.

		QCT
<b>QCT</b>	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	1
	N	43
<b>LWS2_4AP</b>	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,446** 0,008
	N	34
<b>LWS2_4S</b>	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) ~	0,452* 0,020
	N	26
<b>NECK</b>	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,421** 0,009
	N	37
<b>ULTRA</b>	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	0,231 0,136
	N	43

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**Tabelle 6.17** Korrelation nach Pearson der Knochendichtemessverfahren DEXA (LWS ap, s, und NECK) und QUS (Calcaneus) mit dem Knochendichtemessverfahren QCT<sup>3</sup>



**Abbildung 6.4** Streudiagramm von Knochendichtewerten gemessen im QCT und an der frontalen LWS

<sup>3</sup> . Zusammenhänge zwischen 2 quantitativen Messwerten, die normalverteilt sind (zum Beispiel 2 Dichteverfahren) werden mit der linearen Regression nach Pearson überprüft.

„1“ bedeutet absolute Korrelation, „0“ bedeutet keine Korrelation.

Der Tabelle 6.17 ist zu entnehmen, dass die seitliche LWS-Messung und die ap-Messung am Besten mit der Messung im QCT korrelieren. Jedoch weichen die Werte mit 0,452 und 0,446 vom Idealwert (s.o.) „1“ ab. Allerdings lässt sich ein Trend sehen, wie in Abbildung 6.4 zu erkennen ist.

### 6.10 Knochendichte und QUS-Messergebnisse bei Patienten/-innen mit Frakturen

Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer vorausgegangenen Fraktur im Durchschnitt auch eine geringere Knochendichte haben. Dabei zeigte sich folgendes Bild (siehe auch Tabelle 6.18):

Patienten ohne Fraktur hatten im Ultraschall (QUS) einen Mittelwert des T-Scores von  $-1,44 \pm 1,36$ SD. Patienten mit Fraktur (unabhängig von Lokalisation und Anzahl) hatten einen Mittelwert von  $-2,60 \pm 1,22$ SD. Ähnliche Werte auch im Vergleich zwischen Fraktur und Knochendichte im DEXA: Patienten mit Fraktur haben einen Mittelwert der Knochendichte gemessen am Schenkelhals von  $-2,25 \pm 1,11$ SD und ohne Fraktur einen Wert von  $-1,12 \pm 1,15$ SD.

Es lassen sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit einer Fraktur und ohne Fraktur in der Tabelle beobachten. Für den Zusammenhang sprechen auch die Werte der Signifikanz:  $p < 0,05$ .

Knochendichte	Fraktur	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl	Signifikanz
Ultraschall	Ja	-2,60	1,22	42	$P < 0,001$
	Nein	-1,44	1,36	177	
LWS ap	Ja	-2,19	1,44	35	$P = 0,001$
	Nein	-1,18	1,57	162	
LWS seitlich	Ja	-2,57	1,37	23	$P = 0,04$
	Nein	-1,85	1,55	112	
Neck	Ja	-2,26	0,95	41	$P < 0,001$
	Nein	-1,11	1,15	164	
QCT	Ja	-4,09	1,04	10	$P = 0,063$
	nein	-3,39	1,01	33	

**Tabelle 6.18** Vergleich der Mittelwerte der Knochendichte mit Hilfe verschiedener Messverfahren von Patienten mit und ohne Fraktur

## 7 Diskussion

Die demographische Bevölkerungsentwicklung, der zunehmende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie die Veränderung der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zu einer dramatischen Zunahme der Osteoporose führen (Compston *et al.* 99, Cooper *et al.* 99, Liebchen 2004).

Schon heute zählt die Osteoporose mit ca. 4-6 Millionen betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten in der BRD (Minne *et al.* 01, Scheidt-Nave 97).

Auch zählt die Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zu den häufigsten Erkrankungen (Hadjii *et al.* 2001)

Die Gesamtkosten für medizinische Betreuung, Rehabilitationsmaßnahmen und Pflege betragen nach übereinstimmenden Schätzungen ca. 2-3 Milliarden Euro jährlich (Pientka *et al.* 96, Minne *et al.* 01).

Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit eines einheitlichen Konzepts für ein effektives Screening von Osteoporosepatienten, um schon frühzeitig sinnvolle Präventivmaßnahmen durchführen zu können. In der heutigen Diagnostik wird neben der DEXA-Methode (Goldstandard) vermehrt der QUS eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Knochendichtemessungen Dual-X-Ray-Energie (DEXA) dem quantitativen Ultraschall (QUS), der den Steifigkeitsindex berechnet, gegenübergestellt. Es sollte untersucht werden, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Messmethoden besteht und man sie als gleichwertige Diagnosemittel sehen kann.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen den Laborparametern Vitamin D3, Parathormon, Osteocalcin und Crosslinks mit der Knochendichte in den unterschiedlichen Messverfahren (DEXA und QUS) untersucht.

Des Weiteren sollte herausgefunden werden, ob eine Osteoporosemedikation mit einer positiven Knochendichte einhergeht.

Eine weitere Fragestellung stellte die Überprüfung der Korrelation zwischen QCT, DEXA und QUS dar.

Auch sollte die Frakturprädiktion untersucht werden.

Im ersten Teil der Diskussion erfolgt die Beurteilung des Vergleichs zwischen QUS und DEXA. Im zweiten Teil dann die Überprüfung des Zusammenhanges zwischen

Laborparametern und Knochendichte. Der dritte Teil beinhaltet den Vergleich zwischen Osteoporosemedikation und Knochendichtewerten. Im vierten Teil wird der Vergleich zwischen den verschiedenen Knochendichtemessverfahren QCT, DEXA und QUS besprochen.

Im fünften und letzten Teil der Diskussion erfolgt die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Fraktur und Knochendichte (DEXA und QUS).

**I.** Der Goldstandard der radiologischen Osteodensitometrie ist das sogenannte DEXA-Verfahren (Dual-X-ray-absorptiometry) (Genant *et al.* 96, Cullum *et al.* 89, Blake *et al.* 97).

Mit der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) steht seit einigen Jahren eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode zur Verfügung (Bauer *et al.* 95, Stewart *et al.* 95, Hadji *et al.* 99). Vergleiche mit histologischen und biomechanischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten ebenso wie vom Mineralsalzgehalt beeinflusst werden (Bouxsein *et al.* 97, Gluer *et al.* 97).

Laut Hadji *et al.* korrelieren die Methoden im Mittel zu ca. 70% (Hadji *et al.* 2001)

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang der beiden Messwerte, also Knochendichte im DEXA und Steifigkeitsindex im QUS, beobachtet werden. Dass ein Zusammenhang der beiden Methoden besteht, war bekannt, es sollte gezeigt werden, dass diese signifikant das gleiche Messergebnis zeigen um damit den Ultraschall nicht nur als Screeningmittel, sondern als Diagnosemöglichkeit, bzw. Ausweichmöglichkeit für bestimmte Patientengruppen, einzuführen.

Aus diesem Grund war zu Beginn folgende Fragestellung interessant: „Können die Ergebnisse von DEXA- Messungen und QUS-Messungen miteinander verglichen werden?“

Die erste Fragestellung befasste sich mit dem Vergleich der Rohwerte (einerseits Knochendichte andererseits Steifigkeitsindex) der beiden Messungen DEXA und QUS. Hier zeigte sich, dass eine alleinige Diagnosestellung anhand des QUS im Vergleich zur DEXA-Messung (Goldstandard) nicht standhaft ist, da die Korrelationswerte deutlich über 0,05 liegen. Das hinzugezogene Bestimmtheitsmaß, das Quadrat des Korrelationskoeffizienten ( $r^2$ ) zur besseren Beurteilung der Zusammengehörigkeit, zeigt, dass sich der QUS- und DEXA-Wert nur zu 25% voneinander ergeben. Dies bedeutet, die Varianz des einen Wertes (Knochendichte DEXA LWS seitlich) ist zu 25% durch die Varianz des anderen Wertes (Knochendichte QUS) erklärt.

Eine weitere Fragestellung in Bezug auf den Vergleich von Messwerten von QUS und DEXA war, ob die qualitativen Messergebnisse übereinstimmen. Die Einteilung der Messwerte erfolgte in die Kategorien normal (Knochendichte  $>-1$  SD), osteopenisch (Knochendichte  $<-1$  und  $>-2,5$  SD) und osteoporotisch (Knochendichte  $<-2,5$  SD).

Es sollte überprüft werden, ob die quantitativen Ergebnisse zwar unterschiedlich, jedoch die Kategorien, und damit die Einteilung nach den WHO-Richtlinien, gleich sind.

Hingegen den Erwartungen ergab sich allerdings ein ähnliches Bild wie im Vergleich der quantitativen Messergebnisse: der vorliegende Trend muss als zufällig betrachtet werden.

Erklärungen für diese Ergebnisse gibt es einige:

QUS und DEXA messen nicht „den“ selben T-Score. Die Bezeichnung T-Score ist nur für den Goldstandard, das DEXA, vorgesehen. Die Knochenmineraldichte (BMD) wird als Absolutwert in g Calciumhydroxylapatit/cm<sup>2</sup> für das untersuchte Objekt angegeben (Hadji *et al.* 2001). Der T-Score im DEXA ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen, geschlechtsgleichen, gesunden Personen im Alter von 20 Jahren.

Im QUS wird der Steifigkeitsindex berechnet und daraus ein T-Score ermittelt.

Dieser gibt das osteoporotisch bedingte Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen an, vergleichbar mit der Röntgenabsorptionsmessungen der Knochenmineraldichte (BMD) an der Wirbelsäule oder Hüfte.

Der Steifigkeitsindex wird als T-Wert verwendet, um den Arzt bei der Diagnose von Osteoporose in gleicher Weise zu unterstützen, wie die aus der Röntgenabsorptiometrie gewonnenen T-Werte.

Daraus könnte gefolgert werden, dass der nicht signifikante Zusammenhang zwischen QUS und DEXA auf einem nicht zusammenhängenden T-Score besteht.

Dies zeigte auch schon Hadji *et al.* Er stellt die These auf, dass die Diskrepanz zwischen zwei Messungen beim gleichen Patienten durch Fehlinterpretation der Messwerte verschiedener Variablen der Anteile von Kompakta und Spongiosa entsteht, gemessen an unterschiedlichen Messstellen, die durch unterschiedliche Einflüsse von Messtechnologie und Biologie bedingt sind (Hadji *et al.* 2001).

Wichtig hierbei ist, in wie weit es falsch negative (ein Patient wird durch die Messung als gesund eingestuft, hat aber in Wirklichkeit eine Osteoporose) Ergebnisse gibt. Ein falsch positives Ergebnis ist zwar auch nicht gewollt, ergibt für den Patienten aber einen geringeren Nachteil als das falsch negative Messergebnis! Nach den Leitlinien wird ein Patient heute



nicht nur nach seinem T-Score aus der DEXA Messung therapiert, sondern auch anhand seines Alters, bestehender Frakturen und weiteren Risikofaktoren. Es lassen sich deutliche Unterschiede in den t-Werten der beiden Messverfahren DEXA und QUS zwischen den Patienten mit einer Frakturanamnese und ohne Frakturanamnese beobachten ( $p < 0,05$ ). Dieses möglicherweise wichtige Ergebnis legt nahe, dass die Beurteilung einer Frakturgefährdung mit beiden Methoden möglich sein kann.

Richten wir noch mal ein besonderes Augenmerk auf die extremen Werte.

Zahlenmäßig sind diese Werte unbedeutend, jedoch würden diese Patienten nicht als osteoporotisch eingestuft werden und so auch keine Therapie bekommen. Eine weitere Abklärung müsste mit dem DEXA erfolgen, was eine vermehrte Kostenproduktion und Strahlenexposition zur Folge hätte, was eigentlich verhindert werden sollte.

Mit Hilfe des Gammakoeffizienten konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass nur die verschiedenen Messorte der DEXA (LWS ap, seitlich und Schenkelhals) untereinander von ähnlicher Qualität sind, jedoch nicht die Messungen an QUS und DEXA.

2. Ein Mangel an Vitamin D kann Störungen der Calciumhomöostase und des Phosphatstoffwechsels verursachen (Liebchen 2004).

Eine suboptimale Vitamin D-Versorgung führt im Alter zur Osteoporose (Bouillon 1999).

In der deutschen Normalbevölkerung ist mit einem Alter über 50 Jahren der Vitamin D Status signifikant mit der Knochendichte assoziiert (Scharla *et al.* 1996).

In der vorliegenden Arbeit interessierte es, in wie weit und ob überhaupt ein erniedrigter Vitamin-D3-Blutspiegel mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht. Diese wurde anhand der T-Scores aus DEXA und QUS überprüft.

Im Vergleich zwischen Knochendichte im DEXA und Laborwert zeigt sich nicht das Erwartete, ebenso im Vergleich zwischen QUS und dem Vitamin D3-Laborwert.

Hingegen den Erwartungen ergaben unsere Messungen keinen Zusammenhang zwischen DEXA und Vitamin D sowie QUS und Vitamin D.

Eine Überlegung wäre, ob Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte einen normalen Vitamin D3-Spiegel vorweisen, da sie oral Vitamin D (in Kombination mit Calcium) substituieren. Diese Korrelation wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Des weiteren könnte auch ein normaler Vitamin D3 Spiegel und eine verminderte Knochendichte aus einem fehlenden Zusammenhang resultieren.

Demnach ist zu urteilen, dass man von einem pathologischen bzw. erniedrigten Vitamin D3-Spiegel nicht auf eine schlechte Knochendichte schließen kann. Vielmehr lässt die Bestimmung von Vitamin D3 im Blut sich als Verlaufspareter verwenden.

3. Der Knochen ist das größte Calciumreservoir des Körpers. Sinkt der Calciumspiegel im Plasma, wird aus den Epithelkörperchen der Schilddrüse das Parathormon freigesetzt.

PTH ist das entscheidende Hormon, das unseren Calciumhaushalt reguliert. Es erhöht den Calciumgehalt des Blutes (Horn 2003).

Ein Parathormonspiegel im Normbereich müsste so zu einer weitgehend normalen Knochendichte führen. Ein stark erhöhter Blutspiegel von PTH hingegen führt genau in die andere Richtung, nämlich zur Osteolyse (Knochenabbau), also zu einer verminderten Knochendichte. Die vorliegende Arbeit sollte dies zeigen. Dazu wurden - wie auch beim Vitamin D3 - die Knochendichte/T-Score aus DEXA und der Steifigkeitsindex/T-Score aus dem QUS mit dem Laborwert korreliert.

Entgegen den Erwartungen lässt sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen T-Score, gemessen jeweils im DEXA, bzw. QUS-Verfahren, und dem Blut-PTH-Spiegel erkennen.

Eine Erklärung für das Fehlen der Korrelation könnte auch hier wieder die Einnahme von Osteoporosemedikation, welche den Laborwert beeinflusst, sein.

Es käme die therapeutische Anwendung von PTH bei der schweren, manifesten Osteoporose der Frau in Betracht. Dabei wird ein PTH-Fragment zum Knochenaufbau genutzt. Das N-terminale PTH-Fragment (1-34) ist für die Bindung an den Parathormonrezeptor (PTH-Rezeptor Typ 1) im Knochen verantwortlich, über den die osteoanabole Wirkung vermittelt wird (Scharla 2006).

Die einmal tägliche Anwendung des heute verfügbaren Mittels Teriparatid führt zu einer starken Stimulation der Osteoblasten bei gleichzeitig geringer Stimulation der Osteoklasten. Der Knochenstoffwechsel wird aktiviert, wobei die Nettobilanz positiv ist (Mc Clung *et al.* 2005). Es wird neues Knochengewebe aufgebaut (Scharla 2006).

Jedoch kann ein dauerhaft erhöhter Parathormonspiegel, wie man ihn beim primären Hyperparathyreoidismus findet, zu einem vermehrten Knochenabbau sowie zu einer Hypercalciämie führen. Die Patienten der vorliegenden Arbeit jedoch hatten keinen primären Hyperparathyreoidismus.

Daraus kann man schließen, dass die alleinige Betrachtung des Laborwertes keinesfalls beweisend für oder gegen eine Osteoporose ist. Allerdings könnte man auch hier den Laborwert als Verlaufparameter benutzen.

#### 4. Zur Mineralisation des Knochens ist Osteocalcin nötig.

Stracke et al. beschreiben das Osteocalcin als spezifischsten Marker der Osteoblastenfunktion, mit dessen Hilfe die Osteoidmineralisation abgeschätzt werden kann (Stracke *et al.* 1987).

Anhand des Vergleichs zwischen Knochendichte/T-Score im DEXA und Steifigkeitsindex/t-Score im QUS, sowie dem Laborwert Osteocalcin, sollte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein erhöhter oder normaler Osteocalcin-Spiegel mit einer normalen und ein erniedrigter Spiegel mit einer pathologischen Knochendichte einher geht.

Auch hier zeigt sich nicht das Erwartete. Im Vergleich zwischen Knochendichte gemessen im DEXA Verfahren und dem Laborparameter konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Hingegen zeigt die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen Laborparameter und T-Score gemessen im QUS eine Signifikanz an. Jedoch stehen die Werte nicht für das Erwartete, sondern für das Gegenteil. Hier geht ein erhöhter Osteocalcin-Spiegel mit einer erniedrigten Knochendichte einher! Dennoch zeigt ein erniedrigter Serum-Osteocalcin-Spiegel eine Osteoporose an.

Das wiederum könnte abschließend bedeuten, dass man von einem erniedrigten Osteocalcinspiegel auf eine pathologische Knochendichte im QUS schließen könnte. Allerdings sollte man nicht umgekehrt auf eine normalen Knochendichte schlussfolgern, wenn man einen normalen bis erhöhten Osteocalcinspiegel im Blut misst.

Wie oben schon genannt, ist das Osteocalcin ein Marker der Osteoblastenaktivität. Man könnte schlussfolgern, dass ein erhöhter Serumspiegel mit einer gleichzeitigen niedrigen Knochendichte im QUS daraus resultiert, dass diese Patienten eine Osteopenie/Osteoporose haben, gleichzeitig aber osteoanabol therapiert werden.

5. In der vorliegenden Arbeit stellte sich die Frage, ob ein erhöhter Crosslinkspiegel im Urin mit einer verminderten Knochendichte aufgrund von erhöhtem Knochenabbau einhergeht. Eine weitere Frage war, ob die zwei Parameter - Knochendichte und Crosslinks – miteinander korrelieren.

Ein gesteigerter Knochenabbau durch Osteoklasten führt zu einem erhöhten Ausscheiden von Desoxypyridinolin im Urin. Damit stellen Pyridinum-Crosslinks derzeit den besten Parameter für den Knochenabbau dar (Dörner 2003). Während der Knochenresorption erfolgt der proteolytische Abbau von Kollagenbestandteilen, damit auch die Freisetzung der Crosslinks in die Zirkulation (Seibel 1992).

Das vorliegende Patientenkollektiv weist keine Abweichungen des Laborwertes von Crosslinks im Urin zum Normwert auf. Patienten jedes Knochendichtebereiches haben einen normalen Crosslink-Spiegel. Somit kann man hieraus keinen Rückschluss auf die Aussagekraft der Crosslinks in Bezug zur Knochendichte machen.

Allerdings konnte anhand eines Streudiagramms gezeigt werden, dass mit zunehmenden qualitativen Laborwert eine Abnahme des t-Scores zu beobachten ist. Das wiederum baut auf der These auf, ein erhöhter Crosslinkspiegel im Urin würde mit einer erniedrigten Knochendichte einhergehen (siehe oben).

Abschließend lässt sich sagen, dass der Crosslinkspiegel als Kriterium für eine pathologische Knochendichte nur richtungsweisend erscheint und in der Osteoporosetherapie als Verlaufparameter eingeführt werden kann.

Insgesamt lässt sich zum Vergleich der verschiedenen Laborwerte mit der Knochendichte in DEXA und QUS sagen: Alleine ist kein Wert als Bewertung für einen Knochendichtebereich standhaft. Zusammen ergeben sie neben weiterer klinischer Diagnostik (Laborparameter, Anamnese, Röntgen etc.) einen richtungsweisenden Befund. Schon Woitge *et al* 1998 beschrieb, dass nicht unerhebliche jahreszeitliche und altersbedingte Schwankungen von laborchemisch gemessenen Parametern zu beobachten sind (Woitge *et al.* 1998).

**6. Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Osteoporose (Stand 06/2006) teilen die Bedürftigkeit für eine Therapie nicht nur nach dem T-Score gemessen mit dem DEXA-Verfahren, sondern auch nach Risikofaktoren, Alter und Geschlecht ein.**

Als Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe werden hier aufgezählt:

Verbesserung der Koordination, Muskelkraft und Verhinderung von Stürzen;  
Vermeidung eines Untergewichtes, kalzium- und Vitamin D-reiche Ernährung sowie das Vermeiden von Nikotinkonsum sowie von Sturz und Osteoporose-fördernden Medikamenten wie Antiepileptica, Glukokortikoiden und zu hohen TSH-Werten.

Des weiteren sollte bei Frakturen auf eine ausreichende Schmerztherapie und einer funktionellen Verbesserung der betroffenen Bewegungssegmente geachtet werden. Das Abklären und Therapieren sekundärer Ursachen wird ebenfalls empfohlen.

Die spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose wird abhängig von Alter, Geschlecht und T-Score begonnen. Hatte der Patient eine Wirbelkörperfraktur, so empfiehlt die AWMF einen raschen Beginn der spezifischen medikamentösen Therapie der Osteoporose wegen eines hohen akuten Folgerisiko für Wirbelkörperfrakturen.

Des weiteren können andere Risikofaktoren wie eine periphere Fraktur, multiple Stürze, Immobilisation, Nikotinkonsum und eine Schenkelhalsfraktur eines Elternteils den Therapiebeginn in Abhängigkeit vom T-Score vorziehen.

Als Antiosteoporotika der Gruppe A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei Frauen zählen Alendronat, Ibandronat, Östrogene, Raloxifen, Risedronat, Strontium Ranelat, Teriparatid.

Für die Verminderung von peripheren Frakturen werden der Gruppe A Alendronat, Östrogene, Risedronat, Strontium Ranelat und zur Gruppe B Teriparatid gerechnet.

Für Männer ist in Deutschland nur Alendronat (Gruppe A) zugelassen.

Eine interessante Fragestellung für die vorliegende Arbeit war, in wie weit eine osteofördernde Medikation (Antiosteoporotika s.o.) mit der Knochendichte einhergeht.

Eine These war, dass Patienten die eine antiosteoporotische Medikation bekommen auch eine höhere Knochendichte als Patienten, die keine Medikation aufweisen, haben.

Die Überprüfung eines Zusammenhanges von DEXA- und QUS-Knochendichtewerten und antiosteoporotischer Medikation erfüllte nicht die in der These aufgestellten Erwartungen.

Als Schlussfolgerung könnte man heranziehen, dass nur eine Momentaufnahme der Knochendichte zu dem jetzigen Zeitpunkt gemacht wurde. Viel interessanter wäre hier der vorangehende Messwert um eine eventuelle Veränderung der Knochendichte vergleichen zu können.

Aus dem Ergebnis könnte man auch schlussfolgern, dass gerade Patienten mit einer niedrigeren Knochendichte antiosteoporotisch behandelt werden.

Ein anderer Ansatzpunkt war der Gedanke, wie viele Patienten, die eine osteoporotische Knochendichte haben, überhaupt eine Medikation bekommen.

Hier zeigt sich, dass fast die Hälfte aller Patienten laut Knochendichte- und Risikofaktorenanalyse Bedarf an einer Medikation haben, diese jedoch bis dato noch nicht verschrieben bekamen.

Ziel wäre es in der Zukunft, genau diese Patienten, die trotz pathologische Knochendichte entsprechenden Risikofaktoren noch keine Medikation bekommen, mit antiosteoporotischen Medikamenten leitliniengerecht zu versorgen um nachstehende Folgen, wie Frakturen, zu vermeiden.

7. Eine weitere Fragestellung der Arbeit war, inwieweit man QCT, DEXA und QUS untereinander vergleichen kann. Ein Zusammenhang wurde mittels Korrelationskoeffizient festgestellt.

Es zeigte sich, dass ein Trend gegeben ist, allerdings noch eine Verbesserung stattfinden sollte, was die Übereinstimmung der Verfahren betrifft.

Verbesserungen wären zum Beispiel eine bessere Vergleichbarkeit der T-Scores. Nur in DEXA und QCT wird die Knochendichte gemessen, im QUS der Steifigkeitsindex.

Grundprinzip der Osteodensitometrie ist die Messung der Abschwächung eines Photon- oder Röntgenstrahls, was bei den vorwiegend eingesetzten Zweispektrenverfahren weitgehend durch das Knochenhydroxylapatit erfolgt (Blake, Fogelman 1997). Die weltweit am meisten verbreitete Methode ist das sogenannte DEXA-Verfahren (Genant *et al.* 1996). Bei diesem Verfahren wird der Knochen an der LWS und dem Schenkelhals abgebildet und das Messergebnis als Gewichtswert pro Flächeneinheit ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) angegeben (Chesnut 1993).

Mit der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) steht seit einigen Jahren eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode zur Verfügung (Bauer *et al.* 1995; Stewart *et al.* 1994; Hadji *et al.* 1999; Wüster *et al.* 2000). Hierbei wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz) eingesetzt; es erfolgt die Messung der Ultraschallgeschwindigkeit oder der Breitbandultraschallabschwächung oder einer Kombination aus beidem (Gonelli *et al.* 1995; Soballa *et al.* 1998; Hadji *et al.* 1999) sowie die Berechnung des Steifigkeitsindex.

Mit der QCT-Methode erfolgt die Messung eines definierten Volumens, so dass das Messergebnis in  $\text{g}/\text{cm}^3$  ausgedrückt wird (Genant *et al.* 1987; Cann 1988). Als Vorteil gelten hier die hohe Präzision, die Messung der wirklichen physikalischen Dichte, die langjährige Erfahrung sowie die Unterscheidungsmöglichkeit von Spongiosa und Kompakta. Nachteile der Methode sind die hohen Anschaffungskosten, die geringe Verfügbarkeit, die höhere Strahlenbelastung, die Knochenmarksfettfehler sowie eine schwierige

Messstellenwiederfindung in Therapieverlaufskontrollen (Laval-Jeantet *et al.* 1986; Gluer *et al.* 1988; Gluer, Genant 1989).

Laut Faulkner *et al.* ist die Korrelation zwischen DEXA, QCT oder QUS für den individuellen Patienten völlig unerheblich, sie erklärt lediglich, wie viel Prozent einer Methode durch die andere erklärbar ist. Klinisch bedeutsam ist lediglich, ob ein Patient einen erniedrigten Wert in DEXA, QCT oder QUS hat (dann hat er jeweils einen positiven Risikofaktor) (Faulkner *et al.* 99).

Neuere Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, dass auch ein „Therapiemonitoring“ mit einigen Gerätetypen der QUS möglich ist (Hadjj *et al.* 2000)

Für die Leitlinien von 2006 wird zur Therapieentscheidung neben Risikofaktoren und bestehender Fraktur nur der T-Score aus der DEXA oder QCT Messung herangezogen, nicht jedoch die Standardabweichung aus dem Ultraschallverfahren. Dies bedeutet für die Praxis, dass zur Zeit die QUS-Messung nicht zur Therapieentscheidung herangezogen werden kann.

8. In der OFELY-Studie wurden sieben unabhängige Risikofaktoren für osteoporoseassoziiert Frakturen bei postmenopausalen Frauen identifiziert (Bartl 2004):

- vorausgegangene osteoporoseassoziierte Frakturen;
- niedrige Knochendichte;
- unzureichende körperliche Aktivität;
- verminderte Muskelkraft;
- Patient in hohem Lebensalter;
- Frakturnachweis bei der Mutter;
- Fallneigung in der Krankengeschichte;

Für die QUS-Messung sprechen folgende Publikationen:

Die prognostische Messung der Femur BMD in Verbindung mit dem Steifigkeitsindex gibt bei älteren Personen einen brauchbaren Vergleichswert zur Prognose des zu erwartenden osteoporotisch bedingten Femurfrakturrisikos (Hans *et al.* 1996, Blain *et al.* 2004).

Das relative Risiko einer osteoporotischen Fraktur verdoppelte sich beinahe (1,9) bei einem Rückgang von einer Standardabweichung vom Steifigkeitsindex, relativ zum Durchschnittswert der jeweiligen Altersgruppe (Thompson *et al.* 1998).

Zahlreiche Studien haben belegt, dass sowohl mit DEXA, QCT oder QUS das Frakturrisiko von Wirbelkörperfrakturen, Radiusfrakturen und/oder Schenkelhalsfrakturen unabhängig

voneinander prospektiv vorhergesagt werden kann (Turner *et al.* 95, Schott *et al.* 95, Bauer *et al.* 97).

In der vorliegenden Arbeit sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob auch hier eine vorausgegangene osteoporotisch bedingte Fraktur mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht und somit weitere Frakturen prospektiv vorhergesagt werden können.

Hier zeigt sich eindeutig, dass Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen osteoporotisch bedingten Fraktur eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Besonders deutlich wird das im Vergleich der T-Scores gemessen im QUS: Patienten mit einer Fraktur haben einen um  $-1,2SD$  niedrigeren T-Score als Patienten ohne Fraktur. Auch die anderen Messorte und Messtechniken zeigen dies. Dies belegt, dass das Risiko eine Fraktur zu erleiden mit der Abnahme des T-Scores, also auch indirekt mit der Knochendichte zusammenhängt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die drei Verfahren zur Bestimmung des T-Scores - damit auch direkt bzw indirekt der Knochendichte - DEXA, QCT und QUS gleichwertig das Frakturrisiko voraussagen können. Die Geräte sind präzise und können zum Therapiemonitoring mit unterschiedlicher Wertigkeit herangezogen werden

Zu diskutieren wäre, ob damit eine Therapieentscheidung anhand von QUS-Werten getroffen werden kann. Entscheidend für den Patienten ist die verminderte Lebensqualität, die mit einer Fraktur und nachfolgender Immobilisation und Erhöhung des Sturzrisikos einhergeht. Antiosteoporotische Therapie soll eine (weitere) Fraktur verhindern.

Wenn man also nach den vorangegangenen Studien (s.o.) und der vorliegenden Arbeit geht, so kann man der Wertigkeit nach das QUS zur Therapieentscheidung benutzen.

Ebenso könnte das QUS damit zum Beginn eine antiosteoporotischen Medikation einen wichtigen Beitrag leisten. Besonders interessant wäre dies für schwangere Frauen (Röntgenstrahlen in der Schwangerschaft sind kontraindiziert), für Patienten mit starken degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule sowie Patienten mit einer künstlichen Hüfte.



## 8 Zusammenfassung

Die multifaktorielle Erkrankung der Osteoporose zählt heute zu den häufigsten Erkrankungen postmenopausaler Frauen und weist trotz eines erweiterten Spektrums diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten weiterhin eine zunehmende Inzidenz auf.

Die demographische Bevölkerungsentwicklung, der Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie der Veränderung der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zu einer dramatischen Zunahme der Osteoporose führen.

Therapie nach den Leitlinien 2006 macht es in Zukunft Ärzten vielleicht leichter rechtzeitig (vor einer oder weiteren Frakturen) antiosteoporotische Medikamente einzusetzen.

Es wird neben der Knochendichte (T-Score) auch auf Risikofaktoren und ganz besonders auf schon bestehende Frakturen eingegangen.

Dadurch können Patienten mit einer geringgradig erniedrigten Knochendichte jedoch mit Risikofaktoren und/oder vorangegangener Fraktur früher behandelt werden.

Problem ist aber weiterhin die Übernahme der Kosten von Diagnostik, sowie medikamentöser Therapie besonders im ambulanten Sektor. Aufgrund von Budgetierung verschließen sich viele Mediziner einer (längerfristigen) Therapie ihrer osteoporotischen Patienten um nicht selber in Regress zu geraten. Auch sind Patienten selbst dazu aufgefordert, genügend Calcium und Vitamin D (in Kombination) zu sich zu nehmen, wenn noch keine Osteoporose diagnostiziert ist.

Wissenschaftlich ist belegt, dass eine frühbeginnende osteofördernde Medikation Kosten im Gesundheitssystem senken kann., zum Beispiel Kosten, die durch Immobilisation nach Frakturen und dadurch benötigte Hilfsmittel und Pflege verursacht würden. Lange Krankenhausaufenthalte durch Frakturen können verhindert werden. Zudem gehört zur Verbesserung der Lebensqualität eines jeden einzelnen Patienten Maßnahmen zur Verringerung der Sturzgefährdung (Frakturgefährdung), auch dadurch resultieren weniger Immobilisation (wegen weniger Frakturen) und eine erhöhte Beweglichkeit. Von Vorteil wäre eine Methode zur Messung der Knochenqualität zur schnellen und zuverlässigen Vorhersage einer Frakturgefahr durch die Osteoporose.

Die Osteodensitometrie ist inzwischen die anerkannte Methode zur Beurteilung des individuellen Frakturrisikos und klinisch unerlässlich im Rahmen einer

Osteoporosediagnostik. Das QUS ist bei der Osteoporosediagnostik den radiologischen Verfahren DEXA und QCT in Bezug auf die Frakturprädiktion ebenbürtig (Hans *et al.* 1996; Schott *et al.* 1995). Dabei ist die Höhe der Korrelation in der vorliegenden Untersuchung für den einzelnen Patienten unerheblich. Hier ist viel mehr entscheidend, diskrepante bzw. konkordante Werte für den Patienten im Sinne der Fragestellung richtig zu interpretieren. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von DEXA und QUS untersucht – qualitativ und quantitativ. Des Weiteren wurde der Zusammenhang von DEXA, QUS und Laborparametern, medikamentöser Therapie und Cortisoneinnahme untersucht. Abschließend wurde die Frakturvorhersage mittels DEXA und QUS überprüft.

Ein Fragebogen sollte des Weiteren einen Überblick über Lebensstil (Bewegung, Ernährung, Alkohol und Rauchen), Körperdaten, Medikamente und genetisches Risiko für Osteoporose ermitteln.

Es ergab sich hier im Vergleich der quantitativen sowie qualitativen Werte kein signifikanter Zusammenhang.

Es zeigten sich Korrelationskoeffizienten von 0,5 bis 0,586 im quantitativen Vergleich sowie ein Gammakoeffizient von 0,550 bis 0,833.

Gleiches fand sich bei der Untersuchung von Laborparameter vs DEXA/QUS; die asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat nach Pearson lag bei 0,312 (DEXA) und 0,429 (QUS) im Vergleich zum Vitamin D3 Spiegel im Blut, bei 0,696 (DEXA) und 0,157 (QUS) im Vergleich zum PTH-Spiegel im Blut sowie 0,779 (DEXA) und 0,039 (QUS) im Vergleich zwischen Osteocalcin und Knochendichte..

Der Vergleich von medikamentöser Therapie vs DEXA/QUS ergab eine asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat nach Pearson von 0,977 (DEXA) und 0,626 (QUS).

Die Überprüfung der T-Scores in DEXA, QUS und QCT wies Korrelationen nach Pearson von 0,231 bis 0,452 auf. Auch diese Korrelationen sind nicht signifikant.

Der Vergleich zur Vorhersage einer Fraktur zeigte deutlich, dass die DEXA- und QUS-Messung gleichwertig sind und signifikant zusammenhängen. Hier fanden sich Signifikanzen von <0,001 (QUS vs. Fraktur sowie Schenkelhals vs. Fraktur) bis 0,063 (QCT vs. Fraktur).

Eine Möglichkeit für die nicht signifikante Korrelationen der unterschiedlichen Messmethoden könnte die Variabilität der Anteile von Spongiosa und Kompakta im menschlichen Skelett sein, die dann zu einer Fehlinterpretation führen kann. Messungen an

verschiedenen Orten sowie unterschiedliche Einflüssen von Messtechnologie und Biologie könnten die unterschiedlichen Ergebnisse beeinflussen.

Der QUS sollte weiter ausgebaut werden, da er strahlenfrei, leicht steuerbar und schnell und kostengünstig einsetzbar ist. Der Vergleich der einzelnen Messwerte (qualitativ und quantitativ) untereinander hat gezeigt, dass diese derzeit nicht signifikant zusammenhängend sind. Optimierung könnte in dieser Hinsicht zum Beispiel eine verbesserte Übereinstimmung der T-Scores sein.

Es sollte daher überdacht werden, wofür man die Knochendichte bestimmen möchte.

Braucht man nur eine Vorhersage einer Fraktur, so wäre eine Diagnostik mittels QUS sinnvoll, denn hier werden keine ionisierenden Strahlen eingesetzt, die Untersuchung dauert nur ca. 3-5 Minuten. Des Weiteren wäre es eine optimale Diagnostik für Frauen, die während einer Schwangerschaft eine Osteoporose erleiden, bzw. bei denen eine osteoporotische Fraktur schon aufgetreten ist (Röntgenstrahlen in der Schwangerschaft sind kontraindiziert), für Patienten mit starken degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule, mit einer verkalkten Bauchorta (oder andere degenerative Veränderungen mit vermehrter Kalkeinlagerung, die zu falsch negativen Ergebnissen im Sinne einer Osteoporosediagnostik führen, da falsch hohe Calciumwerte gemessen werden) sowie Patienten mit einer Hüftendoprothese.

Bei diesen Patienten sollte überlegt werden, ob es nicht sinnvoller ist, ein QCT oder eine röntgenstrahlungsfreie QUS-Messung durchzuführen.

Ebenso könnte das QUS zum Beginn einer antiosteoporotischen Medikation einen wichtigen Beitrag leisten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es Hinweise darauf gibt, dass die Messung im QUS zur Frakturvorhersage benutzt werden kann und somit auch zur Therapieentscheidung. Es sollte daher angestrebt werden, die QUS als eine weitere Messmethode zur Diagnosestellung und Frakturvorhersage zumindest für klinische Studien zuzulassen, da sie strahlenfrei, gut zu steuern sowie schnell und kostengünstig durchzuführen ist.

Da wie oben beschrieben dies mit dem QUS möglich ist, wäre es sinnvoll, den Ultraschall als Messmethode zur Therapieentscheidung zu integrieren.

Das Ziel einer jeden Therapie oder Diagnostik sollte sein, dem Patienten eine schnelle, genaue Möglichkeit zu bieten, Frakturen zu verhindern und Lebensqualität zu schaffen - und dies ist mit der QUS-Methode gut zu realisieren.

## 9 Summary

The multifactorial condition osteoporosis now ranks among the most common diseases amongst postmenopausal women. Despite an extended range of diagnostic and therapeutic options the incidence of osteoporosis increase.

Demographic shifts in the population, the increase in average life expectancy and lifestyle changes will lead to a dramatic increase in osteoporosis in the coming years.

In the future, therapy according to the 2006 guidelines may ease the timely use of anti-osteoporosis drugs (before one or more fractures have occurred). Not only bone density (T-score) is being considered, but also risk factors and already existing fractures. Consequently, patients with a slightly decreased bone density, but with risk factors and/or previous fractures may be treated sooner.

Problem is still the assumption of costs of the diagnostic intervention, as well as of the medicines, especially in the outpatient sector. Because of budgeting, many physicians refuse to prescribe a (long) therapy to their osteoporosis patients because they themselves don't want to end up paying. Patients are also requested to take enough calcium and vitamin D (in combination), if they are not diagnosed with osteoporosis, yet.

Scientific evidence shows that the early onset of bone density promoting medication may prevent morbidity or decrease costs that may otherwise occur through immobilisation, corresponding aids and care, and long hospital stays.

Moreover, does it increase quality of life of each individual patient by reducing the risk of falls (fracture risks), less immobilisation (because of fewer fractures) and increased mobility (improved bone density, less risk of falling, the general effect on metabolism and other diseases). Building on that would be a fast and reliable prediction of a fracture.

The Osteodensitometry is now the accepted method for assessing the individual fracture risk and is clinically essential in diagnosing osteoporosis. As for fracture prediction the QUS is coequal to the radiological procedures DEXA and QCT. Thereby is the level of correlation irrelevant for the individual patient. Here is more crucial that discrepant or concordant values are appropriately interpreted for the patient's problem.

This doctoral thesis investigates -qualitatively and quantitatively- the relationship between DEXA and QUS. Furthermore, this paper examines the relationship between DEXA, QUS and laboratory parameters, drug therapy and cortisone intake. Finally, the fracture prediction using DEXA and QUS was reviewed.

A questionnaire provides an overview of lifestyle habits (body data, physical activity, diet, alcohol and tobacco use), prescribed medicines and the genetic risk for developing osteoporosis.

No significant relationship was found comparing quantitative and qualitative values. The correlation coefficients are from 0.5 to 0.586 in the quantitative comparison and a gamma coefficient from 0.550 to 0.833.

The same holds true for the review of laboratory parameters vs. DEXA/QUS, the asymptotic significance in the chi square test (Pearson) was 0.312 (DEXA) and 0.429 (QUS) in comparison with vitamin D3 level in the blood, 0.696 (DEXA) and 0.157 (QUS) in comparison to PTH-level in the blood as well as 0.779 (DEXA) and 0.039 (QUS) comparing Osteocalcin and bone density.

The comparison of drug therapy vs. DEXA/QUS resulted in an asymptotic significance in the chi square test (Pearson) of 0.977 (DEXA) and 0.626 (QUS).

The revision of the t-scores in DEXA, QUS and QCT showed correlations (Pearson) from 0.231 to 0.452. These correlations are not significant as well

The comparison of the fracture prediction showed clearly that the DEXA and QUS measurements are equivalent and significantly related.

Here we found p-values of <0.001 (QUS vs. fracture and femoral neck vs. fracture) to 0.063 (QCT vs. fracture).

This may be due to measurement bias of various methods caused by the variability of the proportion of Kompakta and Spongiosa in the human skeleton at different sites and the different influences of measurement technology and biology.

The QUS must be further optimized, as it is free of radiation, can easily be handled and quickly and inexpensively deployed. The comparison of the individual values (qualitative and quantitative) has shown that they are not significantly correlated. This could be optimized for

example by a better agreement of the t-scores. Therefore, one should carefully think about what for bone density is being determined.

If one only needs a prediction of a fracture, it would be reasonable to diagnose via QUS, because there is no radiation and the examination lasts only about 3-5 minutes. Furthermore, it would be an optimal diagnostic investigation for pregnant women who suffer from osteoporosis, or where an osteoporosis fracture has occurred (x-rays during pregnancy are contraindicated), for patients with severe degenerative changes of the vertebral column, calcified abdominal aorta (those changes of the human body that may lead to false negative results) as well as patients with a hip replacement.

In this group of patients it should be considered whether or not it is better to perform a QCT or a x-ray-free QUS-measurement. The QUS could further contribute at the beginning of an anti-osteoporosis treatment.

In conclusion, the QUS measurement can be used to predict fractures and thus can support treatment decisions. It is equivalent in fracture prediction for bone density measurements in the QCT and DEXA. It should therefore be considered to use QUS as a further method of measurement for diagnosis and fracture prediction, because it is free of radiation, easy to handle and quickly and inexpensively performed.

Since this is possible with the QUS (as described above) it would be suggestive to integrate the ultrasonic measurement method for treatment decisions.

The goal of any treatment or diagnostic intervention should be to give the patient a quick, precise possibility to prevent fractures and to create quality of life - and this can be achieved with the QUS method.

## 10 Literaturverzeichnis

- Adler R, C.P. (1992) Grundlagen der klinischen Medizin: Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik; hrsg. von Thomas C. – Stuttgart; New York: Schattauer. 8. Knochen und Gelenke / von Adler, C.-P. unter Mitwirkung von Neumann, K. und Joseph, K.; S. 2-7
- Albright, F; Reifenstein EC (1948) The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Baltimore, Williams & Wilkins, 1948. 393 pages
- Barnett E, Nordin BC (1960) The radiological diagnosis of osteoporosis: A new approach. Clin. Radiol 11: 166-174
- Bartl R, Bartl C (2004) Osteoporose manual - Diagnostik, Prävention und Therapie, Springer Verlag; ISBN 3-540-20892-5
- Bartl, R. (2001a) Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie. Osteoporose-besser verstehen. Osteoporose-besser einteilen. Thieme-Verlag; S. 1-31
- Bauer DC, Glüer CC, Genant HK et al. (1995) Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. J Bone Miner Res 10: 353-358
- Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM (1997) Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group Arch Intern Med. 1997 Mar 24;157(6):629-34
- Black DM, Cummings SR, Genant HK et al. (1992) Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 7: 633-638
- Blain H, Carrière I, Favier F, Jeandel C, Papoz L; EPIDOS Study Group (2004) Body weight change since menopause and percentage body fat mass are predictors of subsequent bone mineral density change of the proximal femur in women aged 75 years and older: results of a 5 year prospective study Calcif Tissue Int. 2004 Jul;75(1):32-9
- Blake GM, Fogelman I (1997) Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry; Semin Nucl Med. 1997 Jul;27(3):210-28. Review
- Blake, G.M.; Fogelman, I. (1998) Applications of bone densitometry for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Amer; 27; 267-287
- Bolotin HH, Sievänen H (2001) Inaccuracies inherent in dual –energy X-ray absorptiometry In vivo bone mineral density can seriously mislead diagnostic/prognostic interpretations of patientspecific bone fragility. J Bone Miner Res 16: 799-805
- Bouillon, R.; Carmeliet, G.; Daci, E. et al. (1999) Vitamin D: Stoffwechsel und Wirkungsmechanismus. In: Ringe, J.D.; Burckhardt, P.: Vitamin D/Calcium in der Osteoporosetherapie; Stuttgart; New York; Thieme-Verlag; S.35-51

- Bouxsein M, Radloff S (1997) Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the material properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 12: 839-846
- Cann CE (1988) Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review. *Radiology* 166: 509-522
- Cheng S, Suominen H, Era P et al. (1994) Bone density of the calcaneus and fractures in 75- and 80-year old men and women. *Osteoporos Int* 4: 48-54
- Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R et al. (1997) Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence : a five year Follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 12 1075-1082
- Chesnut CH 3rd, Harris ST (1993) Short-term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women; *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S17-9
- Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F (1999) Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. Working Party from European Union Member States; *Osteoporos Int.* 1998;8(6):531-4. Review
- Consensus Development Conference (1993) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 646-50
- Consensus Development Conference (1996)
- Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection; *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9
- Cooper, C. (1999) Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int; Suppl. 2; S2-S8*
- Cooper C, Hanley D, Benamou L, Valent D, Seeman E, Lindsay R (2000) Prevalent fractures predict new vertebral fractures in 1 year. *Calcif Tissue Int* 66:1117
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. (1995) Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 332: 767-773
- Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP (1989) X-ray dual-photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density; *Br J Radiol.* 1989 Jul;62(739):587-92
- Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (2006) S3-Leitlinie  
[www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Langfassung\\_DVO\\_Leitlinie\\_11-05-06.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Langfassung_DVO_Leitlinie_11-05-06.pdf)
- Delmas, P. D. (1990) Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19(1): 1-18
- Dexa Handbuch : Betriebsanleitung des Handbuchs: „LUNAR DPX und DPX-L, Handbuch für Software-Version 3.4 und 1.2, Wiesbaden, im Februar 1992, Copyright MEI GmbH



- Dörner K (2003), *Klinische Chemie und Hämatologie*, Georg Thieme, Verlag Stuttgart  
ISBN 3-13-129715-8,
- Eyre, D. R., Koob, T. J., Van Ness, K. P. (1984) Quantitation of hydroxypyridinium crosslink in collagen by highperformance liquid Chromatography. *Anal Biochem* 137: 380-9
- Faulkner KG, von Stetten E, Miller P (1999) Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitometry* 2: 343-350
- Fogelman, I; Ryan, P. (1992) Measurement of bone mass. *Bone*; 13; Suppl. 1; S23-S28
- Frost, H. M. (1963) *Bone Remodelling Dynamics*. Thomas, Springfield/I11
- Gallagher JC, Goldgar D, Moy A (1987) Total bone calcium in normal women: effect of age and menopause status; *J Bone Miner Res* 1987 Dec;2(6):491-6
- Genant HK, Block JE, Steiger P, Glueer CC, Smith R (1987) Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis; *Semin Nucl Med.* 1987 Oct;17(4):316-33. Review
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. (1996) Noninvasive assesment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11: 707-730
- Glüer CC, Reiser UJ, Davis CA et al. (1988) Vertebral mineral determination by quantitative computed tomography (QCT) : accuracy of single and dual energy measurements. *J. Comput Assist Tomogra* 12: 242-258
- Glüer, C. C., Steiger, P., Selvidge, R., Elliesen, K.-K. Hayashi, C., Gernant, H. K. (1990) Comparative assessment of the dual photon absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology* 174: 223-8
- Glüer CC, Faulkner KG, Estilo MJ (1993) Quality assurance for bone densitometry research studies: concept and impact. *Osteoporos Int* 3: 227-235
- Glüer CC (1997) for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group: Quantitative Ultrasound techniques for the assesment of osteoporosis: expert agreement on current Status. *J Bone Miner Res* 12: 1280-1288
- Glüer CC, Genant HK (1989) Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 13: 1023-1035
- Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C (1995) Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women; *Osteoporos Int.* 1995;5(6):413-8. Review
- Greenspan SL, Bouxsein ML, Melton ME, Kolodny AH, Clair JH, Delucca PT, Stek M Jr, Faulkner KG, Orwoll ES (1997) Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies; *J Bone Miner Res* 1997 Aug;12(8):1303-13

- Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (1996) Medizinische Statistik, Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin-Wien, ISBN 3-89412-213-7
- Hadji , P., Wüster C., Emons G., Schulz K.-D. (1998) Prävention der Osteoporose-eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis. Frauenarzt 12, Sonderdruck 1-10
- Hadji P, Hars O, Bock K, Albert U, Beckmann MW, Emons G, Schulz K (1999) Age changes of calcaneal ultrasonometry in healthy German women; Calcif Tissue Int. 1999 Aug;65(2):117-20
- Hadji P, Görke K, Hars O, Bauer T, Emons G, Schulz KD (2000) Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture; Maturitas. 2000 Dec 29;37(2):105-11
- Hadji, P.; Bock, K.; Wüster, C. et al. (2001) Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosedagnostik. Reproduktionsmedizin; 17; 261-270
- Hadji P, Bock K, Emons G, Wüster C, Schulz KD et al. (2002) Früherkennung und Prävention der Osteoporose. Gynäkologe 2002 35: 518-526
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study; Lancet. 1996 Aug 24;348(9026):511-4
- Hesch RD, Galanski M, Prokop M, Rittinghaus EF (1988) Current problems in osteoporosis from the clinical and radiologic viewpoints; Radiologe. 1988 Apr;28(4):143-8
- Heuck A, Glüer CC, Steiger P, Block J, Genant H (1989) Bone density measurements in the diagnosis of osteoporosis; Röntgenpraxis 1989 May; 42 (5):155-65. Review
- Holick, M.F. (1998) Vitamin D. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M. et al.: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 329-345
- Horn, F (2003) Biochemie des Menschen *Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, Thieme Verlag, Stuttgart; ISBN 3-13-130882-6
- Jaworski, G (1976) Parameters and indices of bone resorption. In Meunier, P.J. Bone Histomorphometry Armour Montague, Paris: 193-235
- Jee WSS (1988) The skeletal tissues. Cell and tissue biology. Textbook of histology, 6<sup>th</sup> edition, (ed.: Weiss, L.). Urban & Schwarzenberg, Baltimore, Munich 212-54
- Johnston CC Jr, Slemenda CW. (1994) Peak bone mass, bone loss and risk of fracture; Osteoporos Int. 1994;4 Suppl 1:43-5. Review
- Kanis, J.A.; Glüer, C.C. (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int; 11; 192-202

- Kanis, J.A.; Melton, L.J.; Christiansen, C. *et al.* (1994): The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 9; 1137-1141
- Kleerekoper M, Peterson E, Nelson D, Tilley B, Phillips E, Schork MA, Kuder J (1989) Identification of women at risk for developing postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: role of history and single photon absorptiometry. *Bone Miner.* 1989 Sep;7(2):171-86
- Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, Bergot C, Mazess RB (1986) Influence of vertebral fat content on quantitative CT density; *Radiology*. 1986 May;159(2):463-6
- Lindsay R, Tohme JF (1990) Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis; *Obstet Gynecol.* 1990 Aug;76(2):290-5
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH (2000) Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women; *JAMA*. 2002 May 22-29;287(20):2668-76
- Liebchen, A (2004) Die Wirkung von Bisphosphonaten auf den Verlauf der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter Berücksichtigung nutritiver Aspekte und körperlicher Aktivität. urn:nbn:de:hebis:26-opus-17132
- Marks, S.C.; Odgren, I.R. (2002) Structure and development of the skeleton. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S.3-16
- Marks SC, Popoff SN (1988) Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton. *Amer J Anat* 183: 1-44
- Mazess RB 1987 Bone mineral content in early-postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women; *Radiology*. 1987 Oct;165(1):289-91
- McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF (2005) Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass; *Arch Intern Med* 165:1762-1768
- Miller PD (2000) Controversies in bone mineral density diagnostic classifications; *Calcif Tissue Int.* 2000 May;66(5):317-9
- Minne HW (2001) Geriatric prevention. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis; *Pharm Unserer Zeit.* 2001;30(6):512-7
- Morrison, N. A., Qi J. C., Tokita, A. (1994) Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature (London)* 367: 284-7
- Newton-John HF, Morgan DB (1970) The loss of bone with age, osteoporosis, and fractures; *Clin Orthop Relat Res.* 1970;71:229-52

- Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, Cummings SR (1995) Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group; *Arthritis Rheum.* 1995 Jul;38(7):907-16
- Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J (2002) The osteocyt. In: Bilezikian JP, Raiz LG, Radan GA: *Principles of bone biology*. Second Edition. Volume 1, Academic Press: 93-108
- Nilas L, Christiansen C (1987) Bone mass and its relationship to age and the menopause; *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Oct;65(4):697-702
- Nissenson, P.A. (2001) Parathyroid Hormone and parathyroid Hormone-related Protein. In: Marcus, R.; Feldmann, D.; Kelsey, J.: *Osteoporosis*. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 221-246
- Pfeilschifter J (2003) Einführung und Entwicklungsprozess: Warum Osteoporose-Leitlinien? *Osteologie* 2003; 12:54-62
- Pfeilschifter J, Diel I, Pilz U, Brunotte K, Naumann A, Ziegler R (1993) Mitogenetic responsiveness of human bone cells in vitro to hormones and growth factors decreases with age. *J Bone Miner Res* 8: 707-717
- Pientka L (1996) Significance of evidence-based decisions for health policy; *Klin (Munich)* 1996 Aug 15;91(8):541-6
- Platzer, W (1975) *Taschenatlas der Anatomie: für Studium u. Praxis*, Thieme Verlag Stuttgart; München Deutscher Taschenbuch-Verlag BD 1. Bewegungsapparat von Platzer Q; 3. überarb. Aufl.; S 10-24
- Reid, I. R. (1997) Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol*; 137; (3) ; 209-217
- Ringe, JD (1978) Diagnosis and differential diagnosis of destructive vertebral processes; 1: *Med Welt.* 1978 Jun 16;29(24):999-1002
- Rizzoli R.; Slosman, D.; Bonjour, J. (1995) The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *Am J Med*; 98; 2A; S33-S36
- Rosen CJ, Rackoff PJ (1998) Peripheral bone mass measurements: current and future perspectives on quantitative ultrasound and peripheral DXA *J Clin Densitom.* 1998 Fall;1(3):287-94
- Rosen CJ (2000) Pathogenesis of osteoporosis; *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;14(2):181-93
- Ross PD, He YF, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1994) Normal ranges for bone loss rates. *Bone Miner.* 1994 Aug;26(2):169-80

- Scharla, S.; Scheidt-Nave, C.; Leidig, G. (1996) Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population based Study. *Exp Clin Endocrinol Diab*; 104; (3); 289-292
- Scheidt-Nave (1997) Häufigkeit von Frakturen: Alarmierende Trends; Therapie & Erfolg ISSN 1433-111X, 1997, vol. 1, n°8, pp. 788-790
- Scheidt-Nave, C.; Baum, E.; Dören, M. et al. (2003) DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteol*; 12; 63-91
- Schild HH, Heller M (1992) Osteoporose. Thieme Verlag Stuttgart ISBN 3-13-770101-5
- Schmidt-Gayk, H. (1998) 25-Hydroxy-Vitamin D[25(OH)D, Calcidiol] In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. – Frankfurt/Main; H-Books-Verl.-Ges.; S. 261-262
- Schott AM et al. (1993), Ultrasound measurement on os calcaneus: precision and age related changes in a normal female population, *Osteoporosis International* 3: 249-54
- Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ (1995) Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density; *J Bone Miner Res.* 1995 Feb;10(2):243-9
- Seibel M. J., Robins S. P., Bilezikian J. P. (1992) Urinary pyridinium crosslinks of collagen: Specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends Endocrinol Metab* 3: 263-70
- Seibel M. J., Raue F. (1993) Biochemical markers of bone metabolism - Significance for evaluation of osteoporosis. *Klin Labor* 39: 341-5
- Seibel MJ, Stracke H (1997) *Metabolische Osteopathien: Handbuch für Klinik und Praxis*, Schattauer, Stuttgart
- Soballa T, Wüster C, Schlegel J, Cadossi R, Isani R, Battista S, Heilmann P, Ziegler R (1998) Ultrasound transmission speed and ultrasound bone profile score (UBPS) of the phalanges in normal women and women with osteoporosis; *Horm Metab Res.* 1998 Aug;30(8):536-41
- Stewart A, Felsenberg D, Kalidis L, Reid DM (1995) Vertebral fractures in men and women: how discriminative are bone mass measurements; *Br J Radiol.* 1995 Jun;68(810):614-20
- Stewart A, Reid DM, Porter RW (1994) Broadband ultrasound attenuation and dual energy X-ray absorptiometry in patients with hip fractures: which technique discriminates fracture risk; *Calcif Tissue Int.* 1994 Jun;54(6):466-9
- Stracke H et al. (1987) Osteocalcin und Knochenhistologie bei Osteoporose, *Journal of Molecular Medicine*, Springer, Volume 65, Number 22, Berlin, S. 1095-1100

- Takahashi M, Hoshino H, Kushida K (1999) Measurements of urinary nonisomerized form of type I collagen degradation products (alpha-CTX) in aging, menopause, and osteoporosis with fractures; Clin Chim Acta. 1999 Jan;279(1-2):69-76
- Takahashi, N.; Ledagawa, N.; Takami, M. et al. (2002) Cells of bone. Osteoclast generation. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 109-126
- Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A (1998) Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years. J Clin Densitom. 1998 Fall;1(3):219-25
- Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnson CC Jr (1995) Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass; Osteoporos Int. 1995 Mar;5(2):130-5
- Väänänen K, Zhao H (2002) Osteoclast function. Biology and Mechanism. In: Bilezikian JP, Raiz LG, Radan GA: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press: 127-139
- Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM (1985) Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements; Am J Obstet Gynecol. 1985 Dec 1;153(7):745-51
- Weaver CM, Heaney RP (1998) Calcium. In: Shils ME, Olson JA, Shike M et al.: Modern Nutrition in Health and Disease. 9<sup>th</sup>-Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. S 141-155
- Wüster, C.; Engels, K.; Renner, E. *et al.* (1998): Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie. *Dtsch Ärztebl*; 41; B1990-B1994
- WHO Study-Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report; Series 843. Geneva. Switzerland; World Health Organization; 1-129
- Woitge H. W., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A., Scharla S. H., Ziegler R., Seibel M. J. (1998) Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. J Clin Endo Metab 83: 68-75
- Wüster C et al. (1998), Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie, Deutsches Ärzteblatt 95 (A) : 2547
- Wüster C, Albanese C, de Aloysio D. et al. (2000) Phalangeal osteosonogrammetry Study: age related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power J Bone Miner Res 15: 1603-1614
- Zerahn B, Olsen C, Stephensen S, Kanstrup IL, Schwarz Lausten G (1998) Bone loss after hip fracture is correlated to the postoperative degree of mobilisation; Arch Orthop Trauma Surg. 1998;117(8):453-6

Ziegler R (1995), Der Knochen und seine Erkrankungen Teil I Der Knochenumbau, Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift 120: 531-532

Ziegler R (2000) Hypercalcemia; Ther Umsch. 2000 Jun;57(6):391-7. Review

## 11 Anhang

Der Anhang enthält die technischen Spezifikationen für jedes LUNAR DPX System, das mit einem IBM – kompatiblen Computer und einem der folgenden Drucker ausgestattet ist: HP DeskJet PLUS, HP DeskJet 500, HP PaintJet, HP LaserJet series III oder EPSON FX-850.

Modell: DPX-L; (DPX- alpha)

TYPE: Dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

### **Dual energy X-ray Absorptionsmetry (DEXA)**

Das DEXA-Verfahren ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Regionen des Körpers. Da Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energien benutzt werden, werden Messfehler minimiert, die auf der ungleichmäßigen Verteilung des Weichteilgewebes und den nicht konstanten Körperkonturen beruhen.

Theoretisch braucht man für die Dichteanalyse einer gegebenen Anzahl von Substanzen Absorptionsmessungen mit der gleichen Anzahl verschiedener diskreter Photonenenergien. Mit Hilfe des Lambert'schen Gesetztes erhält man ein unabhängiges Gleichungssystem, das nur dann gelöst werden kann, wenn es die gleiche Anzahl Gleichungen wie Variablen enthält. Da die Schwächungskoeffizienten voneinander abhängen, ist die Anzahl der Substanzen, die gleichzeitig bestimmt werden kann, limitiert.

Eine Messung mit zwei verschiedenen Photonenenergien erlaubt also die Bestimmung von zwei Substanzen unterschiedlicher Dichte in einem System. In diesem Fall ist die Messung sehr genau.

Wenn mehr als zwei Substanzen im System enthalten sind, nimmt die Messgenauigkeit für die beiden Substanzen, die bestimmt werden sollen, ab. Sie hängt von folgenden Faktoren ab: der Anzahl der zusätzlichen hinzugefügten Substanzen, ihren Schwächungskoeffizienten und ihrem prozentualen Anteil am System.

Klinisch kann der Körper in guter Näherung als ein Zweikomponenten-System aus Knochenmineral und Weichteilgewebe beschrieben werden. Die Gleichungen, die die Abschwächung von Photonen mit zwei verschiedenen Energien beschreiben, wenn sie durch Knochengewebe geschickt werden, lauten folgendermaßen:



$$\begin{aligned} I_{38} &= I_{038} e^{-(\mu_{S38} M_S + \mu_{B38} M_B)} \\ I_{70} &= I_{070} e^{-(\mu_{S70} M_S + \mu_{B70} M_B)} \end{aligned}$$

$I_0$  = Intensität des Photonenstrahls beim Austritt aus der Röntgenquelle  
(Photonen/sec)

$I$  = Intensität des Photonenstrahls nach dem Durchtritt des Gewebes

$M$  = Masse der zu untersuchenden Substanz (g/cm<sup>3</sup>)

$\mu$  = Massenschwächungskoeffizient

38, 70 = Indices für die Photonenenergien 38 und 70 keV<sup>1</sup>

S, B = Indices für Weichteilgewebe (soft issue) und Knochen (bone)

Die Photonenenergien sind mit 38 und 70 keV<sup>4</sup> angegeben, weil dies die am meisten verwendeten Energien für DEXA-Scans sind. Mit diesen niedrigen Photonenenergien sind schon kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem messbar. Der Photonenfluß kann direkt gemessen werden und die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt oder einfach der Literatur entnommen werden.

Die beiden unbekannten Größen (die Massen der Substanzen) können durch die Auflösung des Gleichungssystems bestimmt werden:

$$M_S = \frac{R_B * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{S38} - \mu_{S70} * R_B}$$

$$M_B = \frac{R_S * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{B38} - \mu_{B70} * R_S}$$

mit  $R_S = \mu_{S38} / \mu_{S70}$

$R_B = \mu_{B38} / \mu_{B70}$

---

<sup>4</sup> Abkürzung für Kiloelektronenvolt. 1 keV ist die kinetische Energie, die ein Elektron besitzt, nachdem es eine Potentialdifferenz von 1000 Volt durchlaufen hat.

Der RS-Wert ist das Verhältnis der Abschwächungsraten von Photonen mit 38 keV zu der von Photonen mit 70 keV in Weichteilgewebe. Der Durchschnittswert liegt bei 1,34; bei mageren Patienten liegt er höher (1,37), bei kräftigeren Patienten liegt er niedriger (1,31).

In hydratisiertem Knochengewebe macht das Knochenmineral einen Gewichtsanteil von ungefähr 60% aus; 38% des Knochenminerals ist Calcium. Die nicht-mineralischen Bestandteile des Knochengewebes sind u.a. Fett, Kollagen und Hydratwasser. Die Zusammensetzung des Knochenminerals ist im wesentlichen unvariabel, während die Zusammensetzung des nicht-mineralischen Knochengewebes und des umgebenden Weichteilgewebes bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein kann; dasselbe gilt auch für einen Patienten, der zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wird. Die LUNAR Software enthält einen Datenreduktionsalgorithmus, der die durch die Variabilität des Weichteilgewebes hervorgerufenen Messfehler korrigiert (Totzeitfehler, Überlauf vom 70 keV in den 38 keV Kanal, Hintergrundstrahlung und Aufhärtung des Strahls).

### **Ergebnisse der DEXA-Methode**

Der Scanner misst laufend den Knochenmineralgehalt (BMC, bone mineral content), während er in einzelnen Linien quer über die Lendenwirbelsäule oder andere ROI's<sup>5</sup> bewegt wird. Die so erhaltenen Messprofile bilden die Grundlage für die quantitative Analyse. Die Messung der BMC wird mit Hilfe einiger Standards geeicht, die Knochengewebe simulieren.

### **LWS (ap)**

Für die Lendenwirbelsäule wird die BMD in der Regel für die Region L<sub>2</sub> bis L<sub>4</sub> berechnet, aber es können auch anderen ROIs analysiert werden.

In jedem Scan werden auf das Weichteilgewebe bezogene Nulllinien automatisch berechnet. Es kann dennoch nützlich sein, diese Nulllinien bei der Analyse zu überprüfen. Das gilt besonders für Regionen, in denen Rippen, Querfortsätze, das Becken oder Artefakte im Bild liegen. In die Berechnung von Nulllinien gehen die Werte für die benachbarten Scanlinien mit ein; die Position stellt einen Mittelwert dar, der in einer 1 cm breiten Region ermittelt wurde. Dieser Wert ist verlässlicher, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung bezogen. Die Rohdaten in den knöchernen Anteilen der ROI werden vom Programm nicht gemittelt oder gefiltert. Wenn die Kantenbegrenzung richtig gesetzt wird, werden nur die eigentlichen Wirbelkörper und nicht die Querfortsätze in die Messung einbezogen. Die Software glättet

---

<sup>5</sup> Die anatomische Region, die durch das LUNAR Programm gescannt wird und für die die BMD-Werte berechnet werden.

dann die aufgenommenen Werte, begründet dadurch die Kantenbegrenzung und erleichtert somit eventuelle Korrekturen.

### **Femur**

Im proximalen Femur ist die ROI normalerweise eine 1,5 cm breite Fläche quer über den gesamten Schenkelhals. Das Programm definiert zusätzliche ROIs in der Region des Ward'schen Dreiecks, in der die Knochendichte niedriger ist und in der Region des *Trochanter major*. Normalerweise beginnt der Knochenverlust im proximalen Femur in der Region des Ward'schen Dreiecks und schreitet von da aus weiter fort. Dadurch sind Veränderungen in dieser Region als früher Indikator für einen Knochenverlust zu werten. Da die Messergebnisse hier aber sehr variabel sind, ist für die endgültige Stellung der Diagnose die Region des Oberschenkelhalses besser geeignet. (Peppler & Mazess 1981<sup>6</sup>)

### **LWS-Scans in AP-Projektion**

#### Vorbereitung des Patienten:

Der Patient darf keine Materialien tragen, die den Röntgenstrahl abschwächen können, z.B. Kleidungsstücke mit Reißverschlüssen, Gürtelschnallen oder Knöpfe.

Der Patient darf keine Radionuklide oder Kontrastmittel während der letzten 3 bis 5 Tage erhalten haben, weder als Injektion noch in Form eines Kontrastmittelbreis.

#### Kurzanleitung

1. Drücken Sie [F1], „Patienten Scannen“, aus dem Hauptmenü „Wirbelsäule“.
2. Tragen Sie einen neuen Patienten ins Patientenverzeichnis ein oder wählen Sie einen bereits vorhandenen Namen. Weiter mit [ESC].
3. Geben Sie die obligatorischen Informationen zum neuen Patienten ein oder korrigieren Sie ggf. die Eingaben bei einem bereits vorhandenen Patienten. Danach gibt es zwei Möglichkeiten, wie Sie fortfahren können:
  - a. Drücken Sie [F1], um zusätzliche Informationen über den Patienten einzugeben. Weiter mit 4.
  - b. Mit Schritt Nr. 5 können Sie sofort mit dem Scan beginnen.

---

<sup>6</sup> Literaturhinweis: Peppler, W.W; Mazess R.B.: total bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptionmetry. I. Theory and measurement procedure. *Clacified Tissue International* 33; 353-359; 1981

4. Geben Sie zusätzlich Informationen für einen neuen Patienten ein oder korrigieren sie ggf. die Zusatzinformationen bei einem bereits vorhandenen Patienten.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü mit den Scanparametern erscheint.
6. Drücken Sie [F1], „Werte bestätigen“, um die Scanparameter zu überprüfen. Ein Fenster mit den verschiedenen Scanmodi erscheint. Nachdem Sie den Modus überprüft und ggf. geändert haben, schließen Sie das Fenster mit [ESC].
7. Überprüfen Sie die anderen Scanparameter. Weiter mit [POS1].
8. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die Home Position.
9. Der Patient soll sich nun auf den Scantisch legen.
10. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die ungefähre Ausgangsposition.
11. Heben Sie die Beine des Patienten auf den Lagerungsblock.
12. Positionieren Sie das Markierungslicht ungefähr zwei Fingerbreit unter dem Nabel des Patienten. Das Licht muß in der medianen Longitudinalebene des Patienten liegen.
13. Fassen Sie das Ende der Bauchbinde und ziehen Sie das Klettband durch den Griff an der Vorderseite des Tisches. Nun können sie das Klettband mit dem Gegenstück in der Mitte der Bauchbinde befestigen.
14. Mit [ESC] starten Sie nun den Scan. Beobachten Sie die ersten Scanlinien auf dem Bildschirm um sicher zu gehen, dass der Detektor richtig positioniert ist. Sollte das nicht der Fall sein, halten Sie den Scan mit [F1] an. Folgen Sie den Anweisungen auf dem Bildschirm, um den Detektor richtig zu positionieren und starten Sie den Scan erneut.
15. Wenn der Scan beendet ist, lösen Sie die Bauchbinde und lassen Sie den Patienten aufstehen.
16. Mit [ESC] kehren Sie zum Hauptmenü „Wirbelsäule“ zurück.

#### **Analyse eines LWS-Scans (AP-Projektion)**

Das LUNAR Programm errechnet die Knochenmineraldichte (BMD), den Knochenmineralgehalt (BMC) und die Flächenparameter für die Lendenwirbel.

#### Kurzanleitung:

1. Drücken Sie [F2], Scananalyse, aus dem Hauptmenü „Wirbelsäule“.

2. Wählen Sie einen Patienten aus dem Patientenverzeichnis und drücken Sie [ESC].
3. Wählen Sie den LWS-Scan aus, den Sie analysieren wollen.
4. Überprüfen Sie, ob das richtige Datum in den obligatorischen Informationen über den Patienten angegeben ist.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü „Knochenergebnisse“ erscheint.
6. Wenn Sie die Bildwerte ändern wollen, drücken Sie [F1], „Veränderung der Werte“. Zurück mit [POS1].
7. Wenn Sie die Begrenzungslinien der Analyse überprüfen wollen, drücken Sie [F2], „automatische Analyse“. Nun können Sie falsche Basislinien oder Kantenbegrenzungen korrigieren.
8. Drücken Sie [F8], „Räume/Bezeichnungen“. Achten Sie darauf, dass die Zwischenwirbelräume und die Bezeichnungen der einzelnen Wirbelkörper korrekt sind.
9. Mit [ESC] sichern Sie die Veränderungen, die Sie vorgenommen haben.
10. Mit [↑] oder [↓] wählen Sie die Region, die auf dem Menu „Knochenergebnisse“ erscheinen soll.
11. Drücken Sie [ESC]. Die Analyseergebnisse erscheinen.
12. Drücken Sie [F1], „Änderungen sichern“. Sonst wird der Scan vom System als nicht analysiert erkannt, und die Ergebnisse werden nicht von der Datenbank gespeichert.
13. Drücken Sie [F2], „Drucken“, und geben Sie ein, wie viele Ausdrucke der Analyse Sie benötigen.
14. Drücken Sie [ESC], um das Analyseprogramm zu verlassen.
15. Drücken sie [N], um zum Hauptmenü „Wirbelsäule“ zurückzukehren.

## Femur-Scan<sup>7</sup>

Mit dem DPX-System können Sie Scans am rechten oder linken Oberschenkel durchführen. Der Scan beginnt im Weichteilgewebe, das den Femurschaft umgibt, und bewegt sich auf den Oberschenkelhals und den *Trochanter major* zu.

Der Scan liefert die Werte für die Knochendichte (bone mineral density, BMD) des Oberschenkelhalses, des Ward'schen Dreiecks und des *Trochanter major*. Ein typischer Scan dauert ungefähr 2 Minuten.

Die Röntgendosis für den Patienten beträgt beim schnellen Scanmodus (3000 µA) ungefähr 2,4 mrem.

### Vorbereitung des Patienten:

Analog zu LWS-Scan

### Kurzanleitung:

1. Drücken sie [F1], „Patienten scannen“, auf dem Hauptmenü „Schenkelhals“.
2. Tragen Sie einen neuen Patienten ins Patientenverzeichnis ein oder korrigieren Sie einen bereits vorhandenen Namen. Weiter mit [ESC].
3. Geben Sie die obligatorischen Informationen zum neuen Patienten ein oder korrigieren Sie ggf. die Eingaben bei einem bereits vorhandenen Patienten. Danach gibt es zwei Möglichkeiten, wie Sie fortfahren können:
  - a. Drücken Sie [F1], um zusätzliche Informationen über den Patienten einzugeben. Weiter mit 4.
  - b. Mit Schritt Nr. 5 können Sie sofort mit dem Scan beginnen.
4. Geben Sie zusätzlich Informationen für einen neuen Patienten ein oder korrigieren sie ggf. die Zusatzinformationen bei einem bereits vorhandenen Patienten.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü mit den Scanparametern erscheint.
6. Drücken Sie [F1], „Werte bestätigen“, um die Scanparameter zu überprüfen. Ein Fenster mit den verschiedenen Scanmodi erscheint. Nachdem Sie den Modus überprüft und ggf. geändert haben, schließen Sie das Fenster mit [ESC].
7. Überprüfen Sie die anderen Scanparameter. Weiter mit [POS1].

---

<sup>7</sup> Ein Scan, bei dem drei ROI's gemessen werden: Oberschenkelhals, Ward'sche Dreieck und großer Trochanter.

8. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die Home Position.
9. Der Patient soll sich nun auf den Scantisch legen.
10. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die ungefähre Ausgangsposition.
11. Suchen Sie den *Trochanter major* des Patienten und positionieren Sie das Markierungslicht zwei Fingerbreit unter dem *Trochanter major*.
12. Schnallen Sie die Füße des Patienten in der Fußklammer<sup>8</sup> fest. Der Fuß, den Sie scannen wollen, sollte von der gewinkelten Seite der Klammer gehalten werden.
13. Verstellen Sie die Klammer solange, bis der Oberschenkelschaft parallel zur Mittellinie des Scantisches liegt.
14. Positionieren Sie das Markierungslicht in der Mitte des Oberschenkels des Patienten.
15. Mit [ESC] starten Sie nun den Scan. Beobachten Sie die ersten Scanlinien auf dem Bildschirm um sicher zu gehen, dass der Detektor richtig positioniert ist. Sollte das nicht der Fall sein, halten Sie den Scan mit [F1] an. Folgen Sie den Anweisungen auf dem Bildschirm, um den Detektor richtig zu positionieren und starten Sie den Scan erneut.
16. Wenn der Scan beendet ist, lösen Sie den Fußgurt und lassen Sie den Patienten aufstehen.
17. Mit [ESC] kehren Sie zum Hauptmenü „Schenkelhals“ zurück.

### **Analyse vom Femur-Scan**

Das LUNAR Programm errechnet die Knochendichte (BMD), den Knochenmineralgehalt (BMC) und die Flächenparameter für folgende Regionen: den Oberschenkelhals, das Ward'sche Dreieck und den *Trochanter major*.

#### Kurzanleitung:

1. Drücken Sie [F2], „Scananalyse“, aus dem Hauptmenü „Schenkelhals“.
2. Wählen Sie einen Patienten aus dem Patientenverzeichnis und drücken Sie [ESC].
3. Wählen Sie den LWS-Scan aus, den Sie analysieren wollen.

---

<sup>8</sup> Die Fußklammer ist dreieckig und dient dazu, die Beine des Patienten während des Scans zu fixieren. Sie ist so geformt, dass das Bein in der Hüfte in die optimale Stellung für einen Femurscan rotiert wird.

4. Überprüfen Sie, ob das richtige Datum in den obligatorischen Informationen über den Patienten angegeben ist.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü „Knochenergebnisse“ erscheint.
6. Wenn Sie die Bildwerte ändern wollen, drücken Sie [F1], „Veränderung der Werte“. Zurück mit [POS1].
7. Drücken Sie [F2], „automatische Analyse“.
8. Positionieren Sie die ROI (Fläche, die analysiert wird), am obersten Ende des Oberschenkelhalsknochens, rechtwinklig zu einer Längsachse. Vergessen Sie nicht, Weichteilgewebe an beiden Enden der ROI mit einzuschließen.
9. Nachdem Sie die ROI positioniert haben, drücken Sie [ESC]. Das Programm analysiert die während des Femurscans aufgenommenen Daten und geht danach zum Menü „Knochenergebnisse“ zurück.
10. Wählen Sie die Region, die auf dem Menü „Knochenergebnisse“ erscheinen soll.
11. Drücken Sie [ESC]. Die Analyseergebnisse erscheinen.
12. Drücken Sie [F1], „Änderungen sichern“. Sonst wird der Scan vom System als nicht analysiert erkannt, und die Ergebnisse werden nicht von der Datenbank gespeichert.
13. Drücken Sie [F2], „Drucken“, und geben Sie ein, wie viele Ausdrücke der Analyse Sie benötigen.
14. Drücken Sie [ESC], um das Analyseprogramm zu verlassen.
15. Drücken sie [N], um zum Hauptmenü „Schenkelhals“ zurückzukehren.

Die Anweisungen entsprechen der Betriebsanleitung des Handbuchs: „LUNAR DPX und DPX-L, Handbuch für Software-Version 3.4 und 1.2, Wiesbaden, im Februar 1992, Copyright MEI GmbH“



**Patienten-Identifikation**

Nr.	Name	Geburtsdatum:
-----	------	---------------

**Diagnose**

Wurde eine Osteoporose diagnostiziert?		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Wenn ja		Wann _____	
Andere Krankheiten			
Diabetes mellitus Typ I	<input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus Typ II	<input type="checkbox"/>
Chronische Lebererkrankungen	<input type="checkbox"/>		
Hypercortisolismus	<input type="checkbox"/>		
Rheumatoide Arthritis	<input type="checkbox"/>	sonstige	<input type="checkbox"/>
Hypertonie	<input type="checkbox"/>	_____	
Hyperthyreose	<input type="checkbox"/>	_____	

**Angabe zu Medikamenten**

Nehmen Sie eines der folgenden Medikamente?			
Antikonsulsiva	<input type="checkbox"/>	Antidepressiva	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenhormone	<input type="checkbox"/>	Antihypertonika	<input type="checkbox"/>
Glukokortikoide	<input type="checkbox"/>	Benzodiazepine	<input type="checkbox"/>
		Orale Antikoagulanzen/Herparin	<input type="checkbox"/>
		Insulin / orale Antidiabetika	<input type="checkbox"/>
		Antiarhythmika	<input type="checkbox"/>

**Angaben zur Fraktur**

besteht eine Fraktur		ja	<input type="checkbox"/>	nein	<input type="checkbox"/>
Lokalisation	Wirbelkörper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> LWS	<input type="checkbox"/> BWS	
	Oberschenkelhals	<input type="checkbox"/>			
	Unterarm	<input type="checkbox"/>			
	Rippe	<input type="checkbox"/>			
	Hüfte	<input type="checkbox"/>			
	Becken	<input type="checkbox"/>			
	andere Knochen	<input type="checkbox"/>	_____		
	Unfall mit Fremdeinwirkung	<input type="checkbox"/>			

**Klinische Befunde**

aktuelles Gewicht _____ kg	aktuelle Größe _____
BMI _____	Passgröße _____
Rückenschmerzen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Lokalisation <input type="checkbox"/> HWS <input type="checkbox"/> BWS <input type="checkbox"/> LWS <input type="checkbox"/> Kreuzbein	
Status der Mobilität <div style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> volle Mobilität  <input type="checkbox"/> körperliche Behinderung / teilweise auf Hilfen angewiesen  <input type="checkbox"/> körperliche Behinderung / auf ständige Hilfen angewiesen </div>	

**Knochendichtemessungen – Befunde**

Datum der Knochendichtemessung _____	
<u>Messverfahren</u>	<u>Messwerte</u>
DEXA (T-Score) <input type="checkbox"/>	L2-L4 _____
	NECK _____
QCT <input type="checkbox"/>	LWS _____
pQCT <input type="checkbox"/>	Gesamtdichte _____
Ultraschall <input type="checkbox"/>	T-Score _____
	Messort: _____

**Therapie**

Basistherapie	ja	nein	seit wann?	für wie lange?
Calcium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Vitamin D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Analgetika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Physiotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
<b>spezifische Therapie</b>				
Risedronat (act)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Alendronat(fosa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Raloxifen (evist)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Parathormon (fors)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Etidronat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
HRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Calcitonin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
D-Metabolite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Bisphosphonate i.v.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____

**Risikofaktoren / Ernährungsverhalten**

Alter bei der ersten Menstruation \_\_\_\_\_ Jahre ☐ unbekannt

Alter zu Beginn der Menopause \_\_\_\_\_ Jahre ☐ unbekannt

Art der Menopause ☐ natürlich ☐ chirurgisch ☐ unbekannt

Anzahl der lebend geborenen Kinder \_\_\_\_\_

Ist aus der Familienanamnese eine Osteoporose bekannt ?

☐ ja ☐ nein

**Körperliche Aktivität**

Wie viele Stunden Sport pro Woche treiben Sie? \_\_\_\_\_ Stunden / Woche

Sportart:

☐ Wassergymnastik ☐ Spazieren gehen ☐ Fahrrad fahren  
☐ Gymnastik ☐ Laufen ☐ \_\_\_\_\_

Wie viel Zeit verbringen Sie mit Hausarbeit \_\_\_\_\_ Stunden / Woche?

Wie viel Zeit verbringen Sie mit Gartenarbeit \_\_\_\_\_ Stunden / Woche?

**Ernährung**

Essen Sie Milchprodukte? ☐ ja ☐ nein

Wie oft ?		1x Woche	2-3x Woche	3-5 Woche	jeden Tag
Welche?	<input type="checkbox"/> Milch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Joghurt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Molke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Quark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Käse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie Ihre Essgewohnheiten seit der Diagnose „Osteoporose“ verändert? ☐ ja ☐ nein

a) vermehrt calciumhaltige Produkte ☐ ja ☐ nein

b) Änderungen der Essgewohnheiten

---

Nahrungsergänzungsmittel ☐ ja ☐ nein

Welche? \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Dissertation behilflich waren.

Besonders zu erwähnen wären:

Herr Prof. Dr. med. H. Stracke für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, sowie der ständigen Betreuung seinerseits zu Fragen bezüglich der Dissertation und rund um das Thema.

Vielen Dank auch an Frau Dr. oecothropho. Ariane Liebchen die bei jedem Problem ein offenes Ohr und Zeit hatte und nicht nur eine „einfache“ Betreuerin war.

Nicht vergessen werden sollte die ganze Belegschaft der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik III und Poliklinik, besonders Silke, Gitti, Ilse, Frau Smolka, Frau Spreu und Frau Benthin. Vielen Dank, dass alles immer so reibungslos vonstatten gegangen ist.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn W. Pabst (Instituts für Medizinische Informatik, Gießen) und Frau Annabelle Fago.

## **Erklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünfte beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zu Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**